

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014205

International filing date: 14 December 2004 (14.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: US  
Number: 60/539,961  
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 18 January 2005 (18.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PA 1243895



# THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

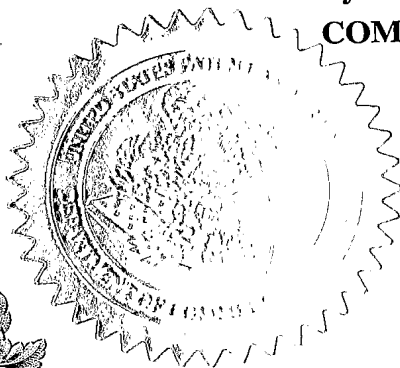
November 03, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/539,961

FILING DATE: January 30, 2004

By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



T. LAWRENCE  
Certifying Officer

**PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET**

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c).

Express Mail Label No.

**INVENTOR(S)**

Given Name (first and middle [if any])

Kai  
Soheila

Family Name or Surname

Schiemann  
Anzali

Residence

(City and either State or Foreign Country)  
Seeheim-Jugenheim, Germany  
Seeheim-Jugenheim, Germany

Additional inventors are being named on the 1 separately numbered sheets attached hereto

**TITLE OF THE INVENTION (500 characters max)**  
**TETRAHYDROCHINOLINE**

Direct all correspondence to: **CORRESPONDENCE ADDRESS**

☒ Customer Number:

26633

OR

☐ Firm or  
Individual Name

Address

Address

City

State

Zip

Country

Telephone

Fax

**ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)**

☒ Specification Number of Pages 130

☐ CD(s), Number \_\_\_\_\_

☐ Drawing(s) Number of Sheets \_\_\_\_\_

☐ Other (specify) \_\_\_\_\_

☒ Application Date Sheet. See 37 CFR 1.76

**METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT**

☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.

**FILING FEE**  
Amount (\$) 160.00

☒ A check or money order is enclosed to cover the filing fees.

☐ The Director is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 08-1641

☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: \_\_\_\_\_

[Page 1 of 2]

Respectfully submitted

SIGNATURE

TYPED or PRINTED NAME Colin G. Sandercock

TELEPHONE 202.912.2000

Date January 30, 2004

REGISTRATION NO. 31,298  
(if appropriate)  
Docket Number: 24945-0014

40,244

**USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT**

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 8 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Mail Stop Provisional Application, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

**PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET**  
**Additional Page**

PTO/SB/16 (08-03)

Approved for use through 07/31/2006. OMB 0651-0032

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

**Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.**

Docket Number 24945-0014

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Helga	Drosdat	Heppenheim, Germany
Ulrich	Emde	Darmstadt, Germany
Dirk	Finsinger	München, Germany
Johannes	Gleitz	Darmstadt, Germany
Bjeorn	Hock	Maintal, Germany
Helmut	Reubold	Bad Koenig, Germany
Frank	Zenke	Darmstadt, Germany

[Page 2 of 2]

Number 1 of 1

**WARNING:** Information on this form may become public. Credit card information should not be included on this form. Provide credit card information and authorization on PTO-2038.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

**FEE TRANSMITTAL**  
**for FY 2004**

Effective 10/01/2003. Patent fees are subject to annual revision.

☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27

<b>TOTAL AMOUNT OF PAYMENT</b>	<b>(\$)</b> 160.00
--------------------------------	--------------------

**Complete if Known**

Application Number	Unassigned
Filing Date	January 30, 2004
First Named Inventor	Kai Schiemann
Examiner Name	Unassigned
Art Unit	Unassigned
Attorney Docket No.	24945-0014

**METHOD OF PAYMENT (check one)**

☒ Check    ☐ Credit card    ☐ Money Order    ☐ Other    ☐ None

☐ **Deposit Account:**

Deposit  
Account  
Number

08-1641 (Docket No. 24945-0014)

Deposit Account Name **Heller Ehrman White & McAuliffe LLP**

**The Commissioner is authorized to:** *(check all that apply)*

☐ Charge fee(s) indicated below      ☒ Credit any overpayments

☐ Charge any additional fee(s) during the pendency of this application

☐ Charge fee(s) indicated below, except for the filing fee to the above-identified deposit account.

## FEE CALCULATION

### 1. BASIC FILING FEE

I. BASIC FILING FEE				Fee Description	Fee Paid
Large, Fee Code	Entity Fee (\$)	Small Fee Code	Entity Fee (\$)		
1001	750	2001	375	Utility filing fee	
1002	330	2002	165	Design filing fee	
1003	520	2003	260	Plant filing fee	
1004	750	2004	375	Reissue filing fee	
1005	160	2005	80	Provisional filing fee	160

<b>SUBTOTAL (1)</b>	<b>(\$)</b>	<b>160</b>
---------------------	-------------	------------

## 2. EXTRA CLAIM FEES FOR UTILITY AND REISSUE

		Extra Claims		Fee from below	Fee Paid
Total Claims	<input type="text"/>	-20** =	<input type="text"/> x	<input type="text"/>	= <input type="text"/>
Independent Claims	<input type="text"/>	-3** =	<input type="text"/> x	<input type="text"/>	= <input type="text"/>
Multiple Dependent				<input type="text"/>	= <input type="text"/>

### Multiple Dependent

Large Fee Code	Entity Fee (\$)	Small Fee Code	Entity Fee (\$)	Fee Description
1202	18	2202	9	Claims in excess of 20
1201	84	2201	42	Independent claims in excess of 3
1203	280	2203	140	Multiple dependent claim, if not paid
1204	84	2204	42	**Reissue independent claims over original patent
1205	18	2205	9	**Reissue claims in excess of 20 and over original patent

<b>SUBTOTAL (2)</b>	<b>(S)</b>
---------------------	------------

**\*\*or number previously paid, if greater; For Reissues, see above**

**FEE CALCULATION (continued)**

### 3. ADDITIONAL FEES

Large Fee Code	Entity Fee (\$)	Small Fee Code	Entity Fee (\$)	Fee Description	Fee Paid
1051	130	2051	65	Surcharge - late filing fee or oath	
1052	50	2052	25	Surcharge - late provisional filing fee or cover sheet	
1053	130	1053	130	Non-English specification	
1812	2,520	1812	2,520	For filing a request for <i>ex parte</i> reexamination	
1804	920*	1804	920*	Requesting publication of SIR prior to Examiner action	
1805	1,840*	1805	1,840*	Requesting publication of SIR after Examiner action	
1251	110	2251	55	Extension for reply within first month	
1252	410	2252	205	Extension for reply within second month	
1253	930	2253	465	Extension for reply within third month	
1254	1,450	2254	725	Extension for reply within fourth month	
1255	1,970	2255	985	Extension for reply within fifth month	
1401	320	2401	160	Notice of Appeal	
1402	320	2402	160	Filing a brief in support of an appeal	
1403	280	2403	140	Request for oral hearing	
1451	1,510	1451	1,510	Petition to institute a public use proceeding	
1452	110	2452	55	Petition to revive - unavoidable	
1453	1,300	2453	650	Petition to revive - unintentional	
1501	1,300	2501	650	Utility issue fee (or reissue)	
1502	470	2502	235	Design issue fee	
1503	630	2503	315	Plant issue fee	
1460	130	1460	130	Petitions to the Commissioner	
1807	50	1807	50	Processing fee under 37 CFR 1.17(a)	
1806	180	1806	180	Submission of Information Disclosure Stmt	
8021	40	8021	40	Recording each patent assignment per property (times number of properties)	
1809	750	2809	375	Filing a submission after final rejection (37 CFR 1.129(a))	
1810	750	2810	375	For each additional invention to be examined (37 CFR 1.129(b))	
1801	750	2801	375	Request for Continued Examination (RCE)	
1802	900	1802	900	Request for expedited examination of a design application	

Other fee (specify)

\* Reduced by Basic Filing Fee Paid

<b>SUBTOTAL (3)</b>	<b>(\$)</b>
---------------------	-------------

## SUBMITTED BY

Name (Print/Type)	Colin G. Sandercock
-------------------	---------------------

Signature \_\_\_\_\_

Registration No.  
(Attorney/Agent)

31,298      40,244

<i>Date</i>	January 30, 2004
-------------	------------------

Customer No. 26633

WARNING: Information on this form may become public. Credit card information should not be provided on this form. Provide credit card information and authorization on PTO-2038.

**WARNING:** Information on this form may be used by the USPTO to determine if you are eligible to be included on this form. Provide credit card information and authorization on PTO-2038.

This collection of information is required by 37 CFR 1.127 and 1.27. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 117 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, Washington, DC 20231. **DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Mail Stop \_\_\_\_\_, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.**

**FOR MORE INFORMATION, CALL 1-800-PTO-9199 (1-800-786-9199) AND SELECT OPTION 2.**

**Mail Stop** \_\_, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22304-1450  
If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9122 (1-800-786-9122) and select option 3.

**T trahydrochinoline****HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotische Motor-Proteine, insbesondere des mitotischen Motor-Protein Eg5 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

15

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die die bevorzugt eines oder mehrere mitotische Motor-Proteine hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augen-

20

25

30

erkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

Während der Mitose regulieren verschiedenen Kinesine die Ausbildung und Dynamik des Spindelapparates, der für eine korrekte und koordinierte Ausrichtung und Separation der Chromosomen verantwortlich ist. Es wurde beobachtet, dass eine spezifische Inhibierung eines mitotischen Motor-Proteins - Eg5 - zu einem Kollaps der Spindelfasern führt. Daraus resultiert,

35

dass die Chromosomen nicht mehr korrekt auf die Tochterzellen aufgeteilt werden können. Dies führt zu mitotischem Arrest und kann damit das Absterben der Zelle verursachen. Eine Hochregulierung des Motorproteins Eg5 wurde z.B. in Gewebe von Brust- Lungen- und Colon- Tumoren beschrieben. Da Eg5 eine für die Mitose spezifische Funktion einnimmt, sind hauptsächlich sich schnell teilende Zellen und nicht vollständig ausdifferenzierte Zellen von einer Eg5 Inhibierung betroffen. Darüber hinaus regelt Eg5 ausschließlich die Bewegung mitotischer Mikrotubuli (Spindelapparat) und nicht die des Cytoskeletts. Dies ist entscheidend für das Nebenwirkungsprofil, da z.B. Neuropathien, wie sie bei Taxol beobachtet werden, nicht oder nur abgeschwächt auftreten. Daher ist die Inhibierung von Eg5 durch organische Moleküle ein relevantes Therapiekonzept für die Behandlung von malignen Tumoren.

Generell kommen alte solide und nicht solide Tumore mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden, wie z.B. die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Inhibierung der mitotischen Motorproteine, insbesondere Eg5 bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in den, zum Beispiel hierin beschriebenen Assays, leicht nachweisbar ist. In derartigen zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch  $IC_{50}$ -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugt im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Inhibierung eines oder mehrerer mitoischer Motor-Proteine, insbesondere Eg5, beeinflusst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine vorteilhafte Wirkung aufweisen.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich



zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

5 Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit  
10 des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen  
15 werden.

#### STAND DER TECHNIK

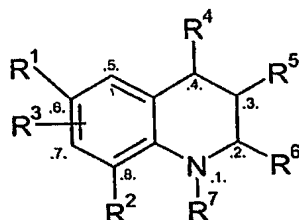
20 Ähnliche Verbindungen sind z.B. in Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 5855-5858, Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 217-219, J. Org. Chem. **1997**, 62, 4880-4882, J. Org. Chem. **1999**, 64, 6462-6467, Chem. Lett. **1995**, 423-424, J. Org. Chem. **2000**, 65, 5009-5013, Chem. Lett. **2003**, 32, 222-223, US2003149069A1 beschrieben, sind aber nicht im Zusammenhang mit  
25 Krebsbehandlungen genannt und/oder enthalten nicht die erfindungswesentlichen Merkmale.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

30 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

35

- 5 -



5

worin

- 10  $R^1, R^2$  unabhängig voneinander H, A, Aryl, Heteroaryl, Hal, Cycloalkyl,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SCN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OA}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-CO}_2\text{R}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-CN}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-NR}_2$ ,  $(\text{CY}_2)_n\text{-OA}$ ,  $(\text{CY}_2)_n\text{-OCOA}$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $(\text{CY}_2)_n\text{-CONR}_2$
- 15 Y H, A, Hal
- A Alkyl oder Cycloalkyl
- 20 Hal F, Cl, Br oder I
- R H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$  oder  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR-(CH}_2)_2$ ,
- 25  $R^4, R^5$  unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch OR,  $\text{NO}_2$ , Hal,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , CN,  $\text{NR}_2$  oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituiertes N-Pyrolidon,  $-\text{X-(CH}_2)_2\text{OR}$ ,  $-\text{X-(CH}_2)_2\text{NR}_2$  oder zusammen  $-\text{X(CR}_2)_2-$ ,  $-\text{X(CR}_2)_3-$ ,  $-\text{X-(CHCH}_2\text{OR)(CH}_2)_2-$ ,  $-\text{X-(CHCH}_2\text{NR}_2)(\text{CH}_2)_2-$ ,  $\text{X(CH}_2)_2\text{NR}_2$ ,  $-(\text{CR}_2)_3-$ ,  $-(\text{CR}_2)_4-$ ,  $-\text{CR=CR-CR=CR-}$
- 30 X O, S oder NR
- 35

R<sup>6</sup> unsubstituiertes oder einfach oder ~~m~~mehrfach durch Aryl oder Heteroaryl, das durch Hal, NO<sub>2</sub>, CN~~2~~, A, OR, OCOR, NR<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> substituiert sein ~~k~~kann, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR, A, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR, -OCOR, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN oder -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub> substituiertes Aryl oder ~~H~~Heteroaryl,

(C=O)-R, (C=O)-NR<sub>2</sub>, (C=O)-OR, H~~o~~ oder A

d

0, 1, 2, 3 oder 4

äuten,

ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Itnissen.

stand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen isomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren ie Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der ungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen erbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen gskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder e.

mazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die erfundungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte rbindungen.

ug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, r Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die

im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

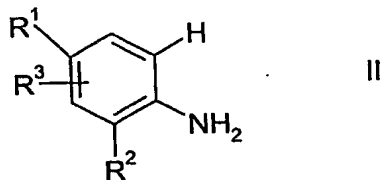
Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

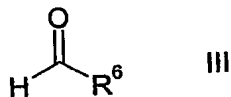
Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Patentansprüchen sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet,  
daß man  
eine Verbindung der Formel II



10  
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

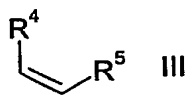
mit einer Verbindung der Formel III



20  
worin  
R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweist,

und

25  
mit einer Verbindung der Formel III, dessen Doppelbindungsisomer (E-  
Isomer) oder deren Mischungen



35  
worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

bevorzugt in Gegenwart einer Säure wie z.B. Trifluoressigsäure, Hexafluorisopropanol, Bismu (III)chlorid, Ytterbium(III)triflat, Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat

5 umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

10

Vor- und nachstehend haben die Reste R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X, Y und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Bei mehrfachem Auftreten einzelner Reste innerhalb einer Verbindung nehmen die Reste unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen an.

15

A bedeutet Alkyl, ist bevorzugt unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-

20

2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

25

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

30

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

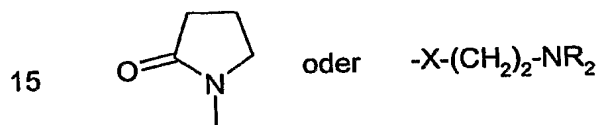
35

$R^1$  bedeutet vorzugsweise A,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , SA, SCN,  $CH_2CN$ ,  $-OCOA$ , Hal,  $SCF_3$ , bevorzugt auch t-Butyl,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , Isopropyl, Ethyl oder Methyl.

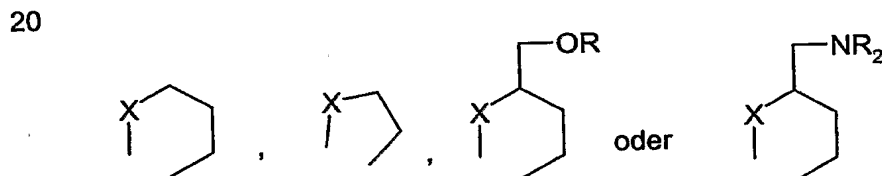
5  $R^2$  bedeutet bevorzugt Hal, A oder OA, insbesondere Br, Cyclopropyl,  $OCH_3$ .

10  $R^3$  bedeutet vorzugsweise H oder A, insbesondere H.  $R^3$  steht bevorzugt in 5-Position.

$R^4$  bedeutet bevorzugt eine der folgenden Gruppen, sofern  $R^5$  H bedeutet:



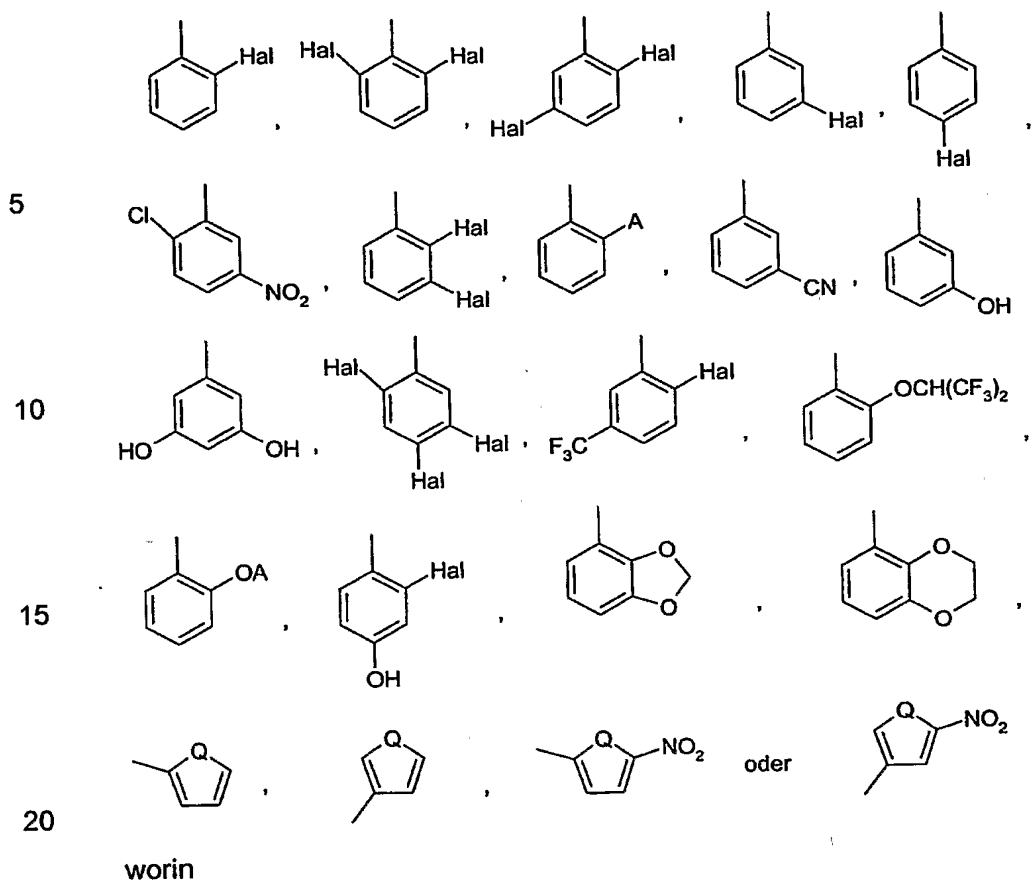
$R^5$  bedeutet vorzugsweise H oder nimmt zusammen mit  $R^4$  eine der folgenden Bedeutungen an:



25 worin X und R die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

30  $R^6$  bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN,  $NO_2$ , OH,  $CF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$ ,  $OCOCH_3$  oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl. Insbesondere bedeutet  $R^6$  eine der folgenden Gruppen:

35



Q O oder S bedeutet, A die oben angegebene Bedeutung aufweist,  
 25 bevorzugt aber Methyl bedeutet und Hal bevorzugt F oder Cl bedeutet.

R<sup>7</sup> bedeutet bevorzugt H oder A, insbesondere H.

30 Aryl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, -CH<sub>2</sub>-COOH oder -OCH<sub>2</sub>-COOH substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

35 Aryl bedeutet bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m-



oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder  
 p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-,  
 m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-  
 phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-,  
 5 m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder  
 p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-  
 phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-  
 Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl,  
 10 o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-,  
 m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,  
 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlor-  
 phenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-  
 15 Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-  
 Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder  
 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-  
 dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder  
 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl,  
 20 p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-  
 bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-  
 6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-  
 Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-  
 25 chlorphenyl.

Heteroaryl bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen  
 aromatischen Heterocyclus mit einem oder mehreren N-, O- und/oder S-  
 30 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NO<sub>2</sub>,  
 NHA, NA<sub>2</sub>, OA, COOA oder CN.

Heteroaryl bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten  
 oder aromatischen Heterocyclus mit einem N, S oder O-Atom, der  
 35 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 COOA oder Benzyl substituiert sein kann.

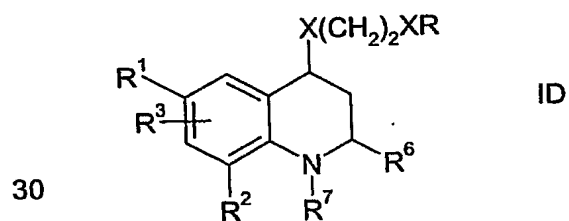
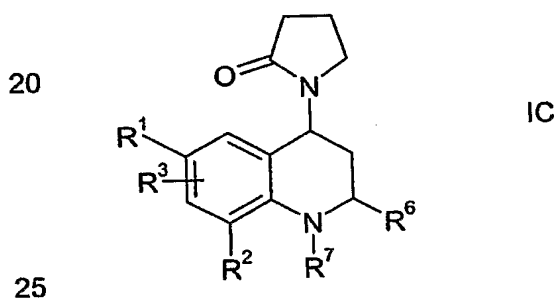
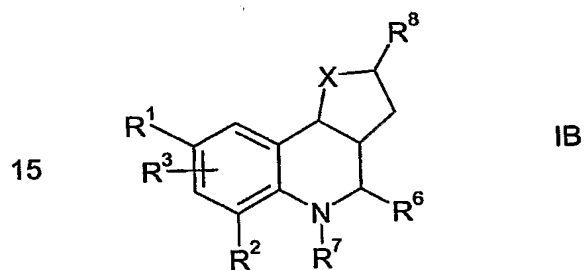
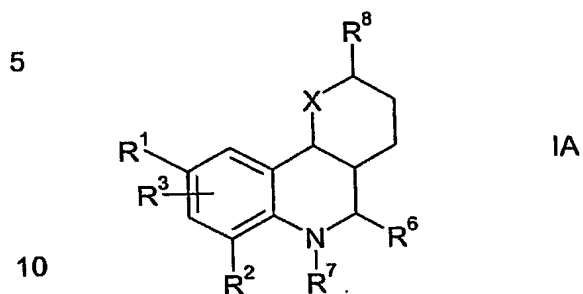
Ungeachtet weiterer Substitutionen, bedeutet unsubstituiertes Heteroaryl  
z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder  
5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder  
5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-  
Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -  
4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-  
Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-  
oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3-  
oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-  
Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,  
7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-  
oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalin-  
yl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-  
Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl  
oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt  
F oder Cl.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auf-  
treten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander  
sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren  
besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.  
Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die der Teilformeln  
IA bis ID:



worin

$R, R^1, R^2, R^6, R^7$  und  $X$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen

35

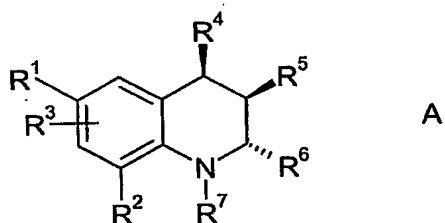
und

$R^8$  H,  $CH_2OR$  oder  $CH_2NR_2$

bedeutet.

Besonders bevorzugt stehen die Reste  $R^4$  und  $R^5$  in cis-Stellung zueinander. Weiterhin bevorzugt steht der Rest  $R^6$  in trans-Stellung zum Rest  $R^5$ .

Bevorzugt ist dabei eine Verbindung der Formel A mit folgender Struktur:

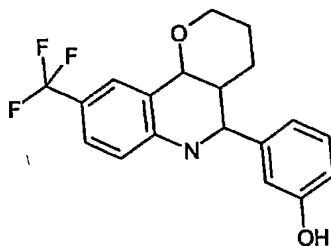


dessen Enantiomer, Racemat oder andere Gemische der Enantiomeren.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

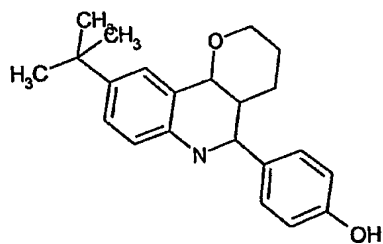
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln I1 bis I45 ausgedrückt werden:

I1



- 16 -

12

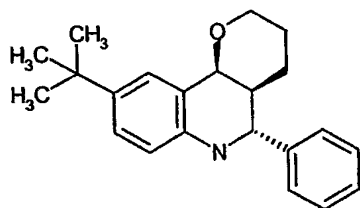


5

Chiral

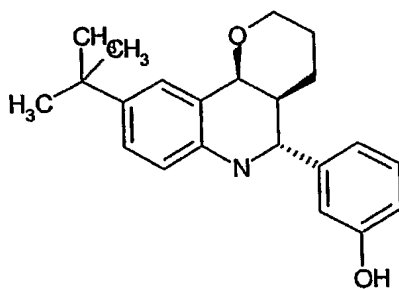
10

13



15

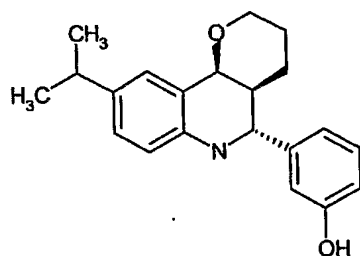
14



20

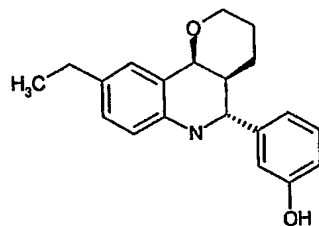
25

15



30

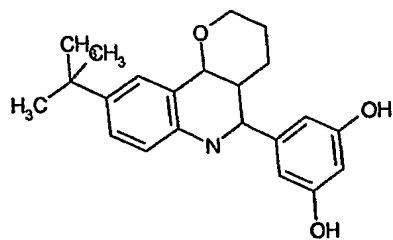
16



35

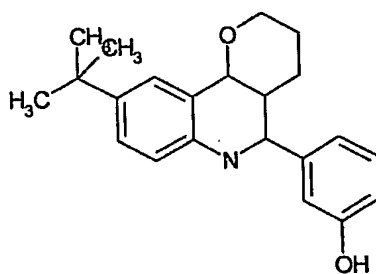
- 17 -

17



5

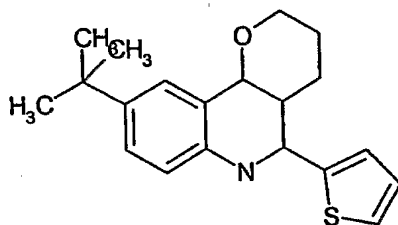
18



10

15

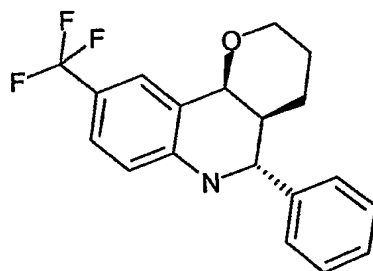
19



20

25

110

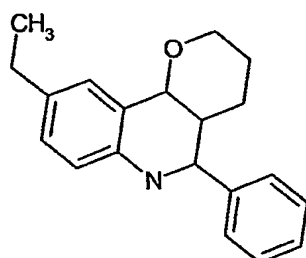


30

35

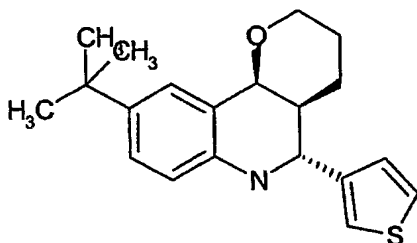
5

I11



10

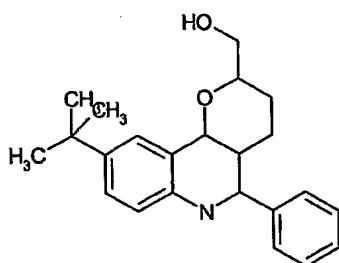
I12



15

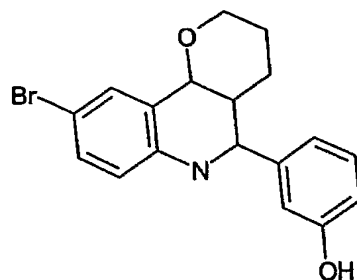
20

I13



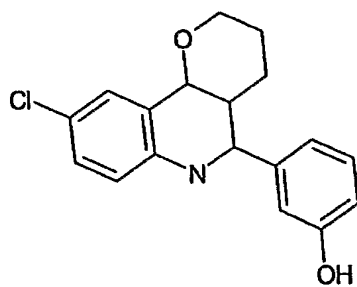
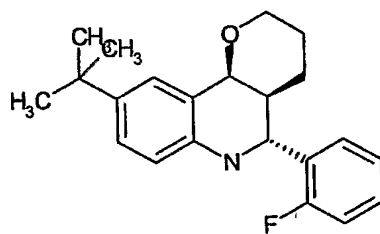
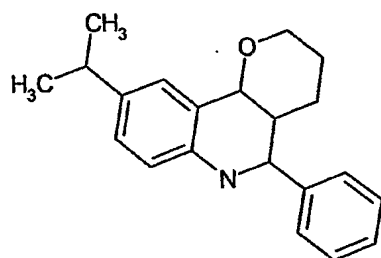
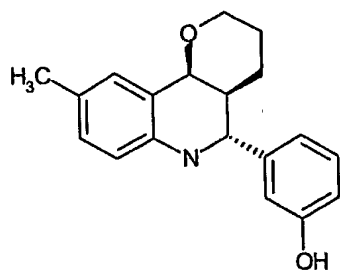
25

I14



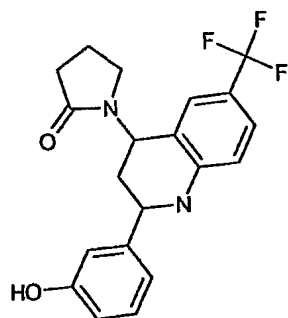
30

35

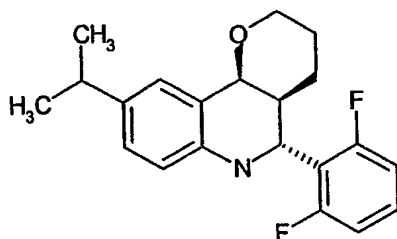




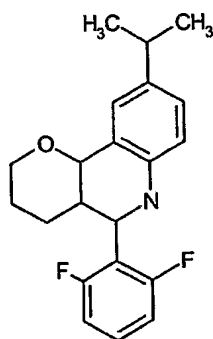
I19



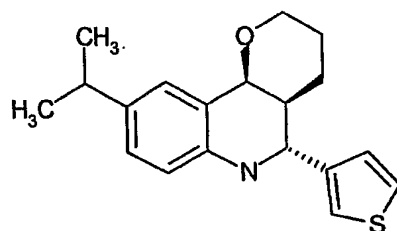
I20



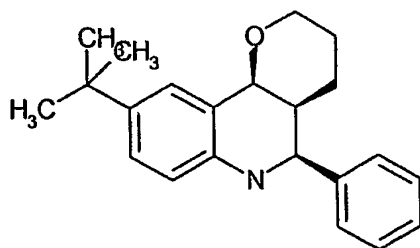
I21



I22

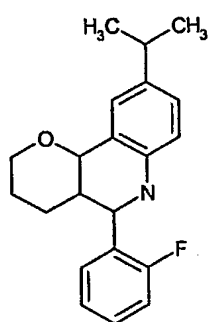


I23



5

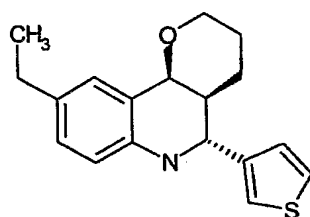
I24



10

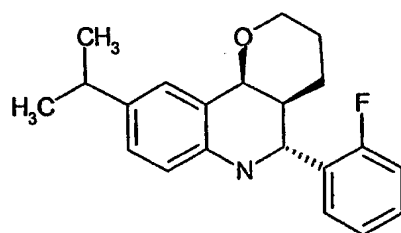
15

I25



20

I26



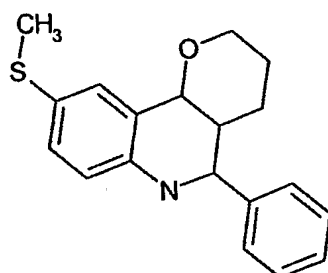
25

30

35

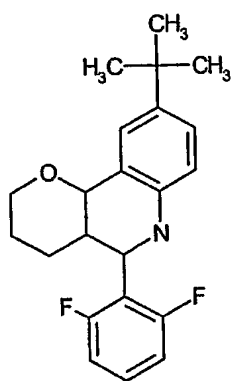
5

I27



10

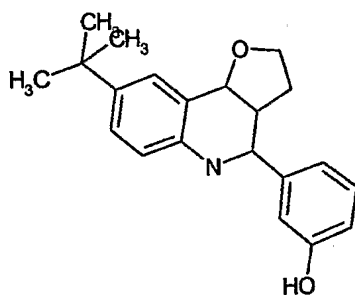
I28



15

20

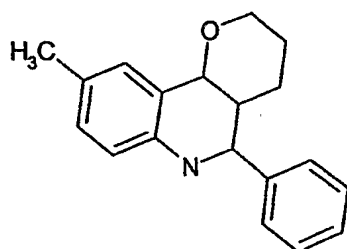
I29



25

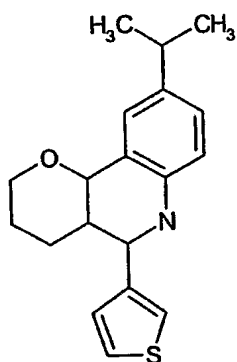
30

I30

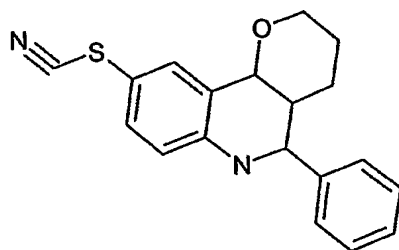


35

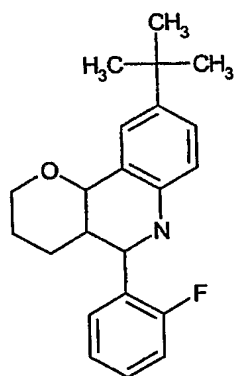
131



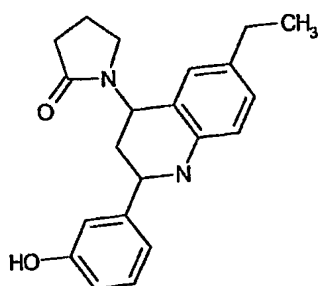
132



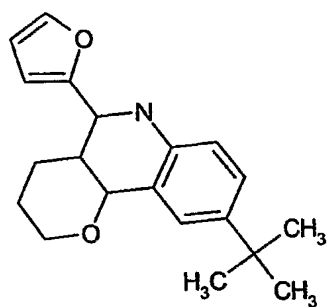
133



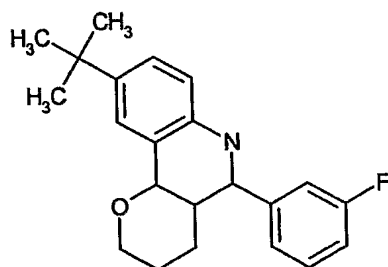
I34



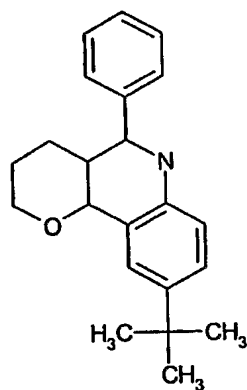
I35



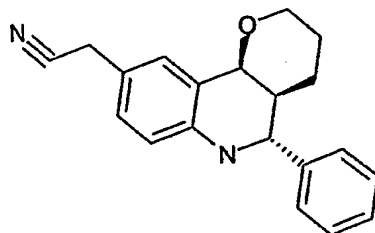
I36



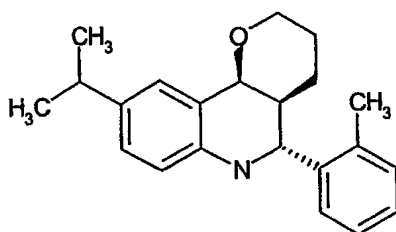
I37



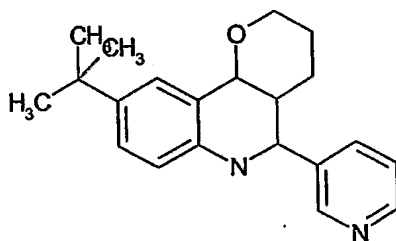
138



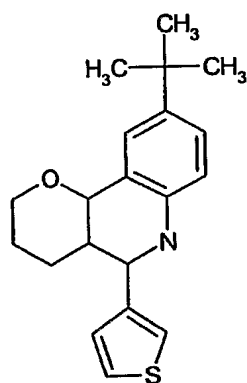
139



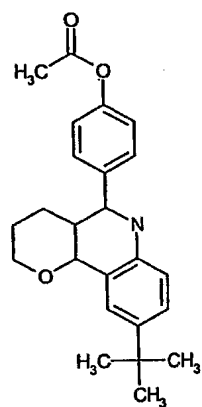
140



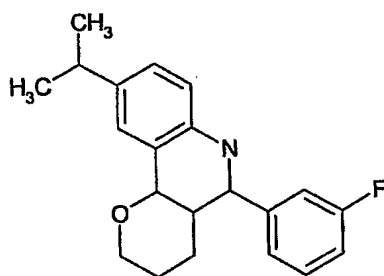
141



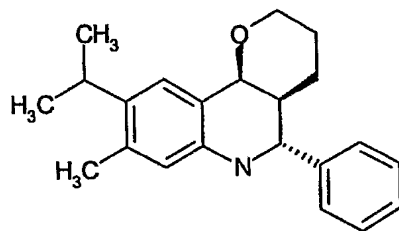
142



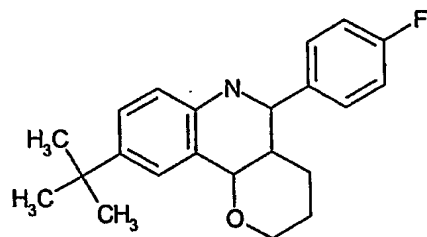
143



144



145



Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in Gegenwart einer Säure wie TFA, HFIP, Bismut(III)-Salzen, Ytterbium(III)-Salzen oder CAN. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 180°, normalerweise zwischen 0° und 100°, besonders bevorzugt zwischen 15° und 35°C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Nitrile wie Acetonitril; Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und /oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. Dies



kann z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° erfolgen.

- 5 Die Reduktion eines Esters zum Aldehyd oder zum Alkohol, oder die Reduktion eines Nitrils zum Aldehyd oder Amin erfolgt nach Methoden wie sie dem Fachmann bekannt sind und in Standardwerken der organischen Chemie beschrieben sind.
- 10 Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vor-
- 15 gehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß
- 20 man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkali-
- 25 metallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen
- 30 sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und
- 35 Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie

Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutytrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin,

Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine

5 Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; 10 Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen 15 können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, 20 zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was 25 jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden 30 Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte 35 physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im

Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

5 Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditions-  
salze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkali-  
metallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.  
Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevor-  
zugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain,  
10 Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen  
werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer  
15 ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch  
man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-  
Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien  
Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unter-  
20 scheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in  
bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren  
Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch  
sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

25 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die  
solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die  
Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen  
zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat,  
30 Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen  
soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck  
35 "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang  
ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form  
eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem

Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst  
5 eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

10 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
15 allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, darge-  
20 reicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in  
25 Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines  
30 Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

35 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem

5 (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

10 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen  
15 dargereicht werden.

20 So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie  
25 z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

30 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein  
35 Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat

oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

5      Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-,  
Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch  
eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,  
Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe  
10      aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth  
oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse,  
u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln  
gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat,  
Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne  
15      darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit,  
Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise  
ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein  
Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu  
Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in  
20      geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel  
oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem  
Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder  
Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem  
25      Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder  
einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat,  
vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit  
einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder  
30      Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein  
Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das  
Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei  
ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate  
aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von  
35      Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden,  
um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete

Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine  
5 durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unter-  
10 schiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene  
15 Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-  
20 toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä.  
25 können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung  
30 läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-  
35 zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen



unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.  
Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B.  
Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholin, gebildet werden.

- 5 Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit
- 10 löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen.
- 15 Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere
- 20 von Hydrogelen, gekoppelt sein.

- An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen
- 25 Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

- 30 An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

- 35 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe

oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

10

15

20

25

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

30

35

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer

erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

10

Der Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge.

15

Der Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

20

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

25

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die

30

35

synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

5 „Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine

15 „Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

20 „Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure,  $\alpha$ -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

25 „Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

30 Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertene, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin,

Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid,  
 Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin,  
 Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-  
 methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100,  
 5 (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-  
 [diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-  
 Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin,  
 Idarubicin, Daunorubicin, Bisanren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid,  
 10 Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-  
 desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid,  
 MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-  
 daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung  
 15 darstellen soll.  
 Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-  
 sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol,  
 Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin,  
 RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-  
 20 (3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-  
 dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid,  
 TDX258 und BMS188797.  
 Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin,  
 25 Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-  
 chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-  
 (6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-  
 1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-  
 30 dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin,  
 BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid,  
 Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-  
 (Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-  
 35 carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-  
 methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-  
 hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-

dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabinocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung“: Man gibt, falls



erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

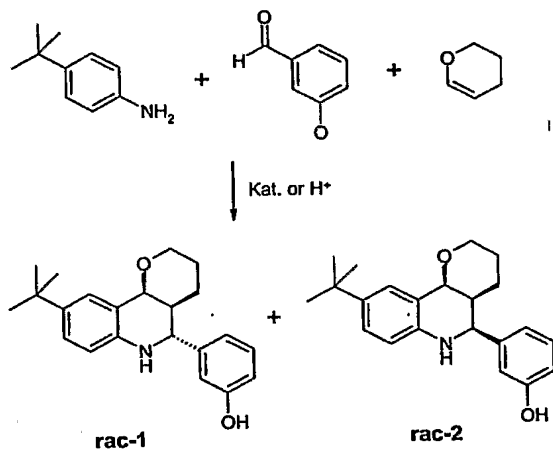
Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry)  $(M+H)^+$

### Beispiel 1



a. Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA)

Die Lösung des TFA-Salzes von 4-*tert.*-Butylanilin in Acetonitril (4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) wurde in Acetonitril (4 mL) aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und TFA (0.38 g, 3.35 mmol) langsam unter Rühren zugefügt) wurde schnell zu einer auf 0°C gekühltem Lösung aus 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran

(0.28 g, 3.35 mmol) in Acetonitril (2 mL) gegeben und weitere 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (620 mg, 1.84 mmol, 55 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 13:1 herausstellte.

Zur Auftrennung der *cis/trans*-Isomeren wurde der Feststoff in 0.1 N HCl in Isopropanol (20 mL) aufgenommen, jeweils 100 mL Diethylether und Cyclohexan zugegeben und über Nacht bei 4°C kristallisiert. Der farblose Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und getrocknet. 570 mg (1.52 mmol) der farblosen Verbindung rac-1 Hydrochlorid konnten gewonnen werden. Die Mutterlauge wurde zur Trockne einrotiert und das *cis*-Isomer säulenchromatographisch aufgereinigt und ins Hydrochlorid überführt (70 mg, 0.19 mmol eines farblosen Feststoffes).

Kleinere Mengen an rac-1 und rac-2 wurden über chirale HPLC (2x Chiralpak AD 20µm, Eluent: Methanol) in die entsprechende Enantiomere aufgetrennt und erneut in die Hydrochloride überführt.

b. Umsetzung in Gegenwart von Hexafluorisopropanol (HFIP)

Um höhere Ausbeuten des *cis*-Isomers zu erhalten, wurde anstelle von TFA Hexafluorisopropanol (HFIP) eingesetzt.

4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol), 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) wurden in Acetonitril (1 mL) gelöst, bei RT HFIP (0.56 g, 3.35 mmol) zugetropft und weitere 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (485 mg, 1.44 mmol, 43 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.6 herausstellte.

Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

c. Umsetzung in Gegenwart von Bismut(III)chlorid

5 Zu einer Suspension von  $\text{BiCl}_3$  (0.21 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei  
10 RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen  
15 Feststoff (850 mg, 2.51 mmol, 75 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.1 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

20 d. Umsetzung in Gegenwart von Ytterbium(III)triflat

Zu einer Suspension von  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (0.42 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei  
25 RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und  
30 säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (780 mg, 2.31 mmol, 69 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.3 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

35 e. Umsetzung in Gegenwart von Scandium(III)triflat

5 Zu einer Suspension von  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0.33 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (620 mg, 1.84 mmol, 55 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

15

f. Umsetzung in Gegenwart von Ammoniumcer(IV)nitrate (CAN)

20

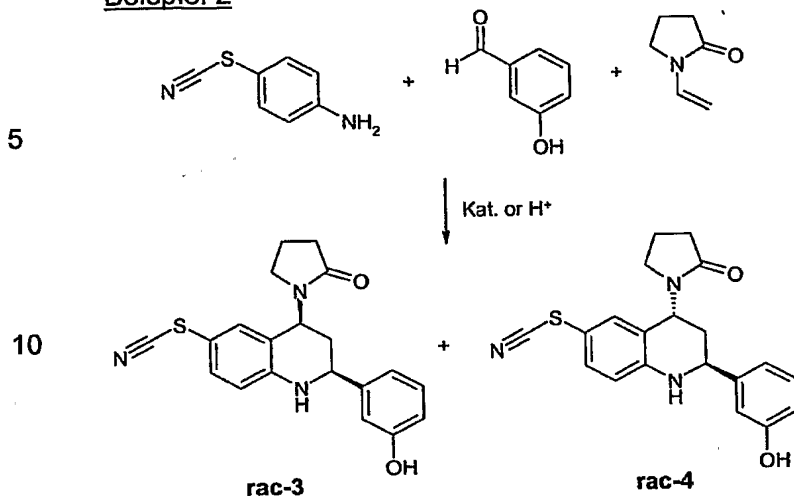
Zu einer Lösung von 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol), 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) in Acetonitril (10 mL) wurde bei RT CAN (0.37 g, 0.67 mmol) zugefügt und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (237 mg, 0.70 mmol, 21 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 5:1 herausstellte.

25

Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

30

35

Beispiel 2

15 a. Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA)

Die Lösung des TFA-Salzes von 4-Thiocyanatoanilin in Acetonitril (Thiocyanatoanilin (0.46 g, 3.06 mmol) wurde in Acetonitril (4 mL) aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und TFA (0.35 g, 3.06 mmol) langsam unter Rühren zugefügt) wurde schnell zu einer auf 0°C gekühltem Lösung aus 3-Hydroxybenzaldehyd (0.37 g, 3.06 mmol) und 1-Vinyl-2-pyrrolidinon (0.34 g, 3.06 mmol) in Acetonitril (2 mL) gegeben und weitere 60 min bei dieser Temperatur und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingengt, mit wenig Ethylacetat aufgenommen und mit Diethylether kristallisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff (390 mg, 1.06 mmol, 35 %), der sich als *cis*-Isomer herausstellte.

30 Zur Auftrennung der *cis/trans*-Isomeren wurde das Filtrat zur Trockne eingengt und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das *trans*-Isomer als farblosen Feststoff (160 mg, 0.44 mmol, 14 %),

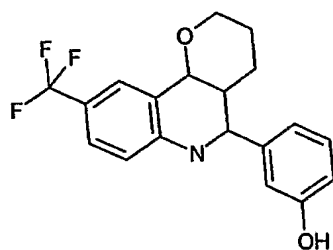
Kleinere Mengen an rac-3 und rac-4 wurden über chirale HPLC (2x Chiralpak AD 20µm, Eluent: Methanol) in die entsprechende Enantiomere aufgetrennt und in die Hydrochloride überführt.

35

Analog werden unter Verwendung oder entsprechenden Vorstufen die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten:

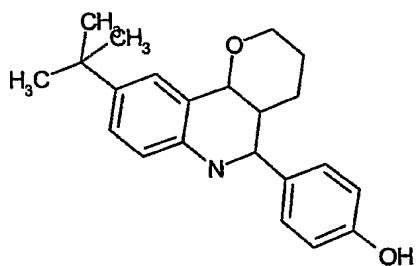
5

I1



10

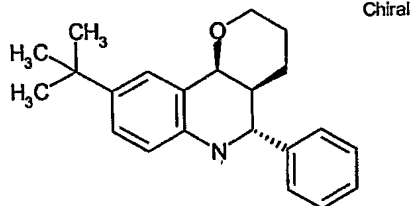
I2



15

20

I3

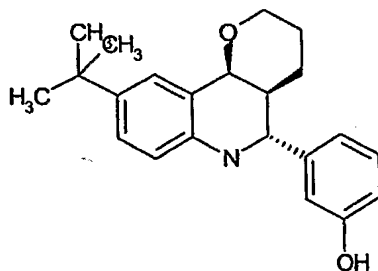


25

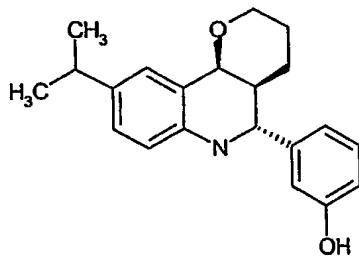
30

35

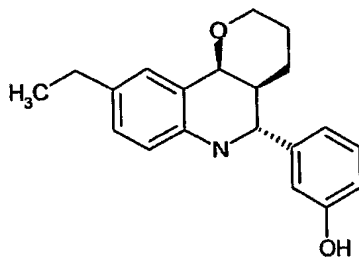
14



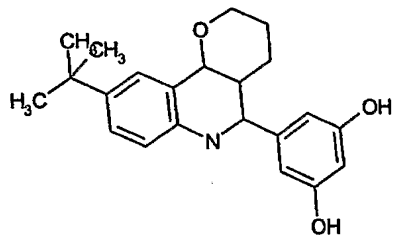
15



16

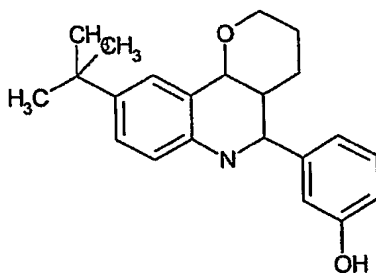


17

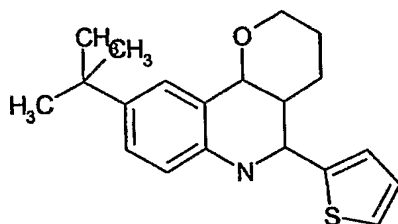


- 51 -

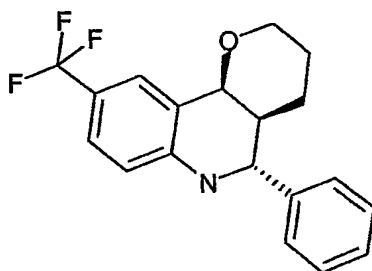
18



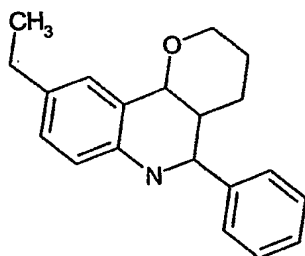
19



110



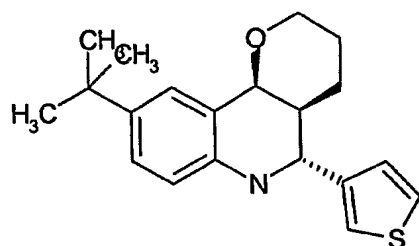
111





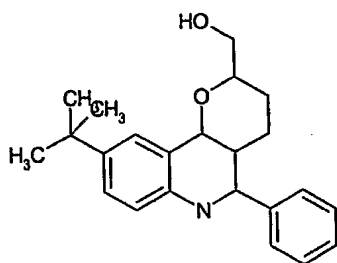
5

I12



10

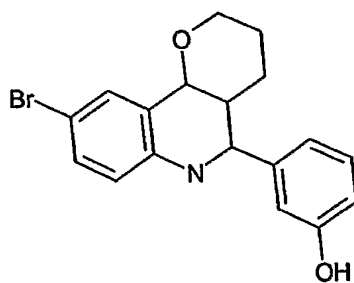
I13



15

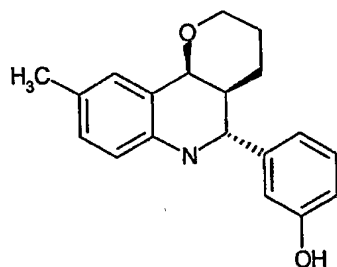
20

I14



25

I15

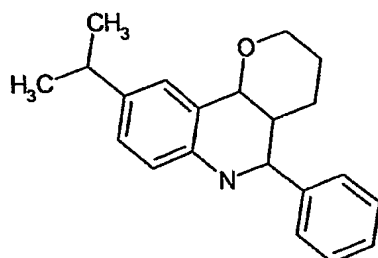


30

35

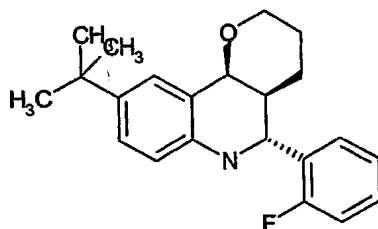
5

I16



10

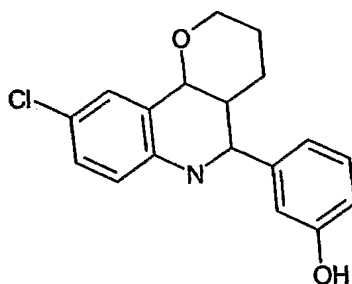
I17



15

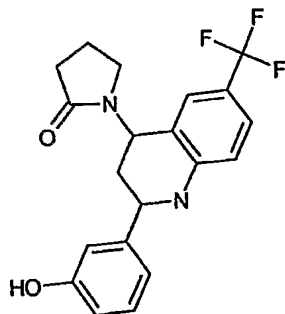
20

I18



25

I19



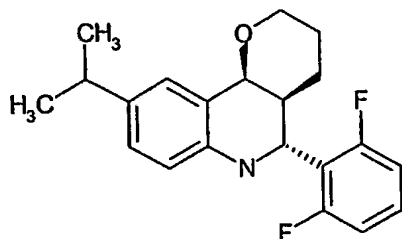
30

35

- 54 -

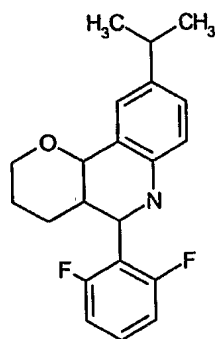
5

I20



10

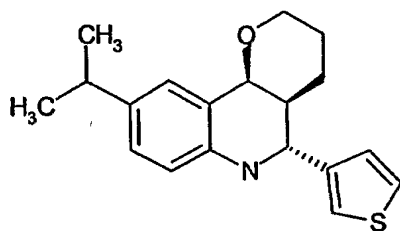
I21



15

20

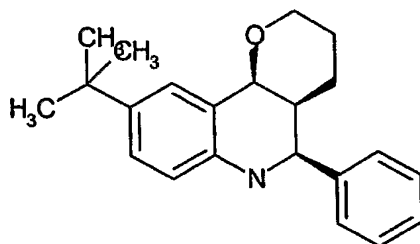
I22



25

30

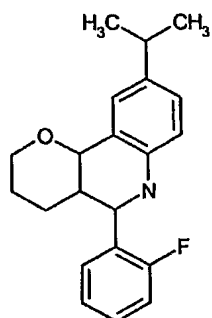
I23



35

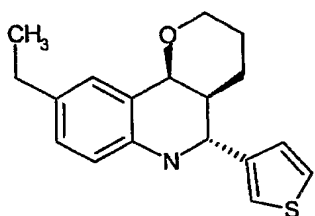
5

124



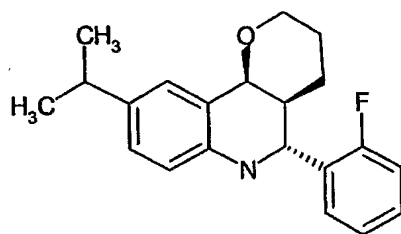
10

125



15

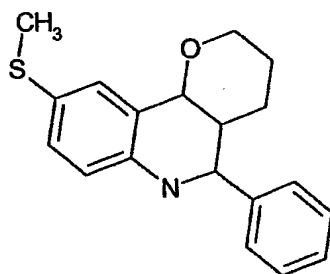
126



20

25

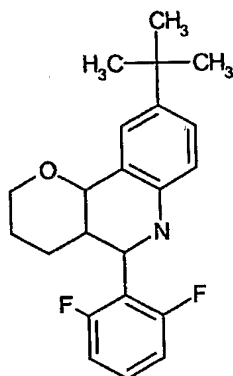
127



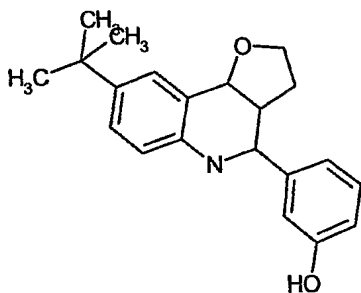
30

35

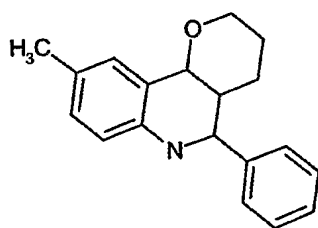
128



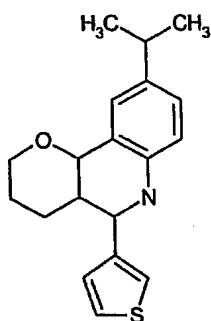
129



130

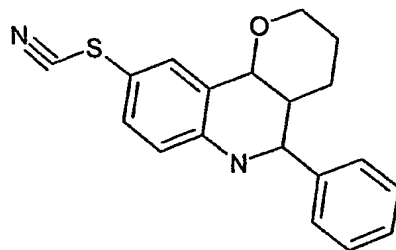


131

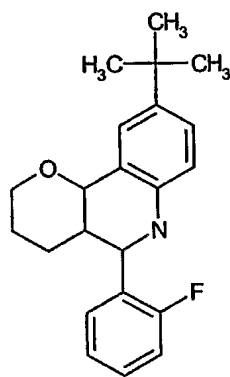


- 57 -

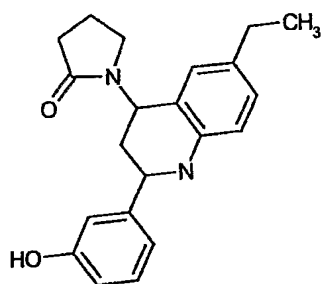
I32



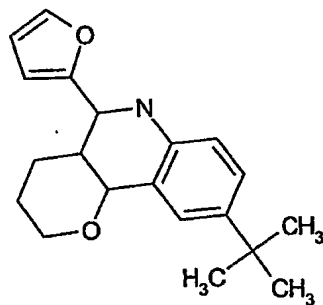
I33



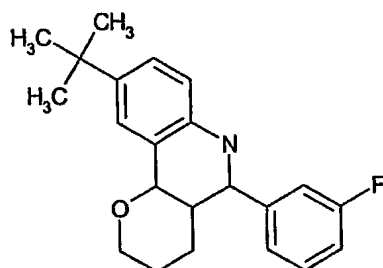
I34



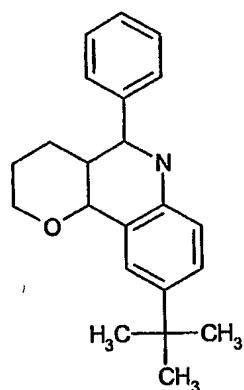
I35



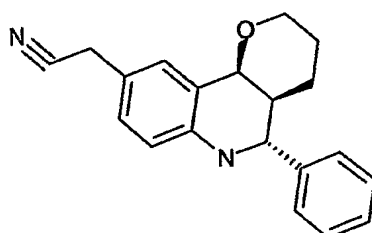
I36



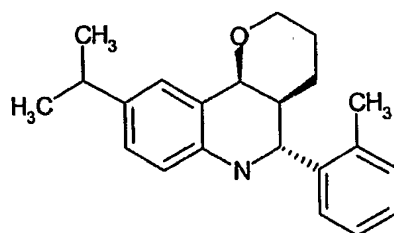
I37



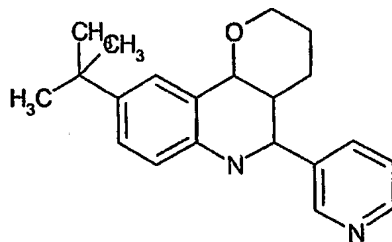
I38



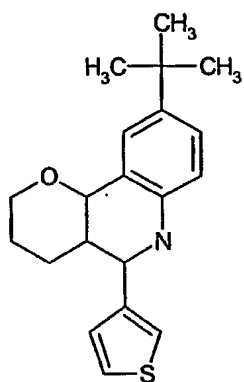
I39



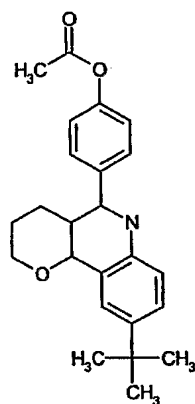
I40



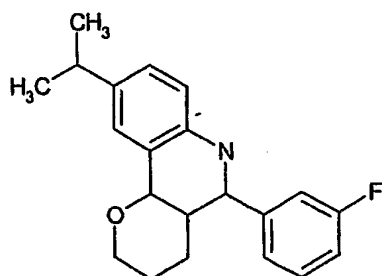
I41



I42



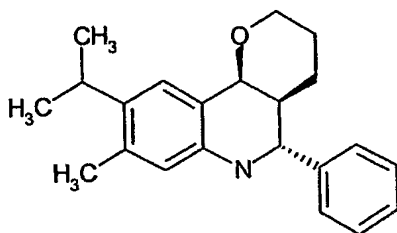
I43



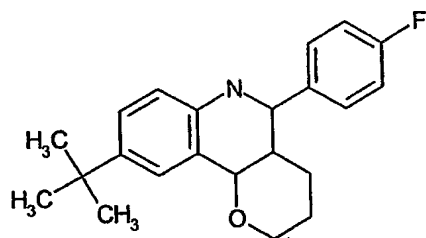


- 60 -

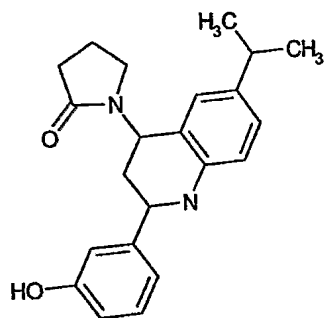
I44



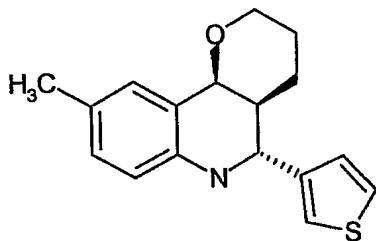
I45



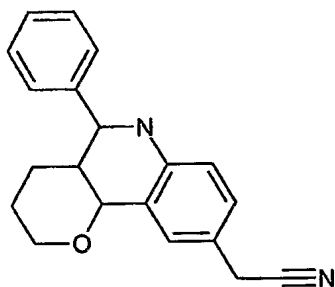
I46



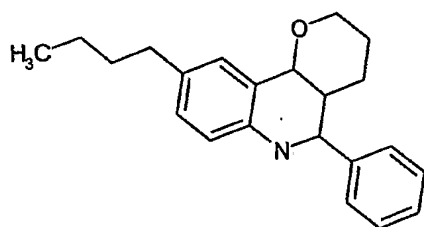
I47



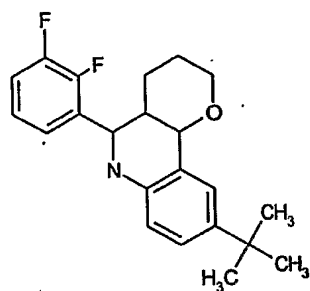
148



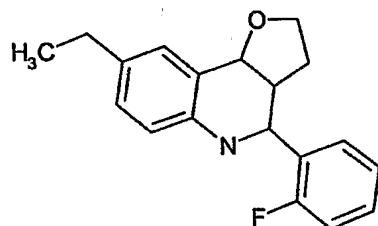
149



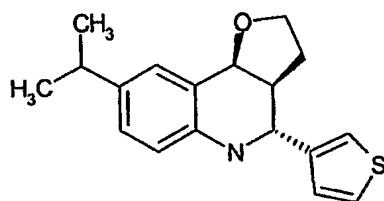
150



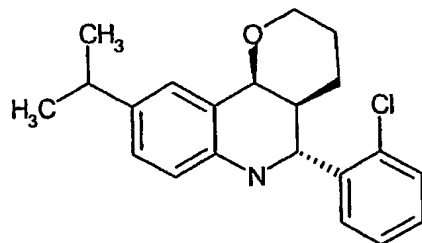
151



152

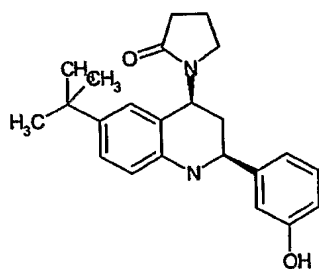


153



5

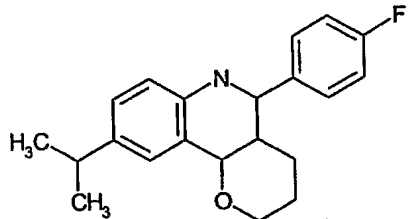
154



10

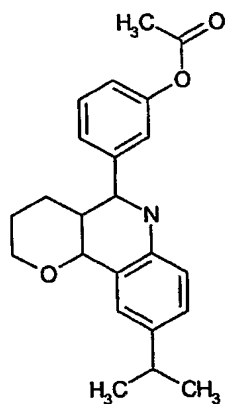
15

155



20

156



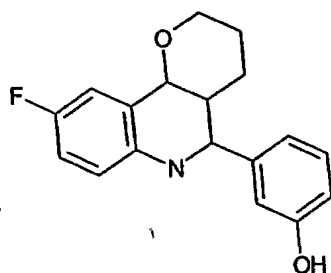
25

30

35

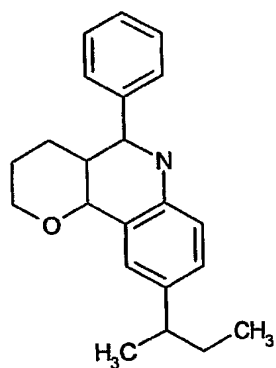
5

157



10

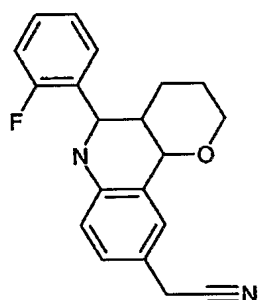
158



15

20

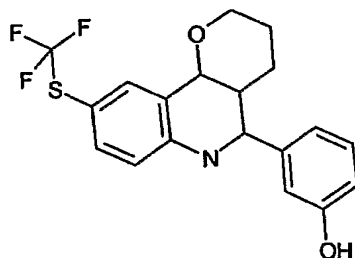
159



25

30

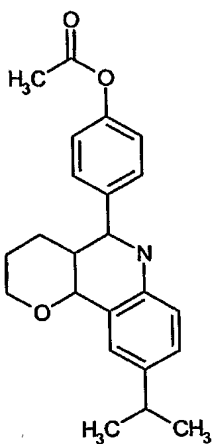
160



35

5

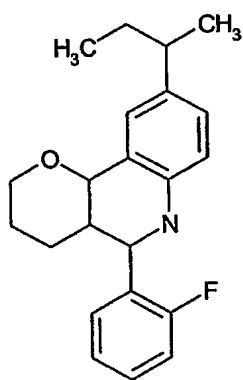
I61



10

15

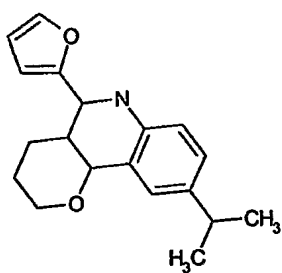
I62



20

25

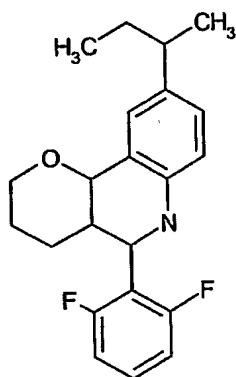
I63



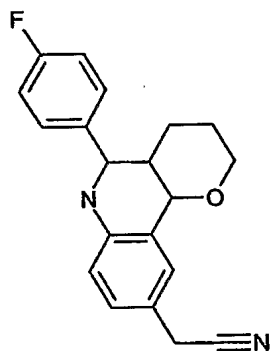
30

35

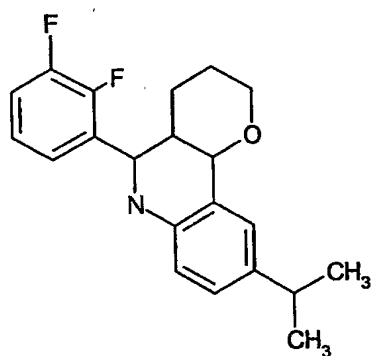
I64



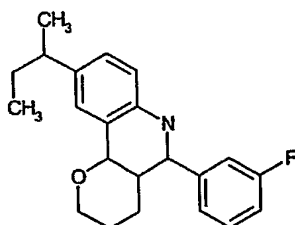
I65



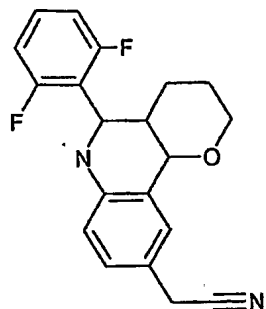
I66



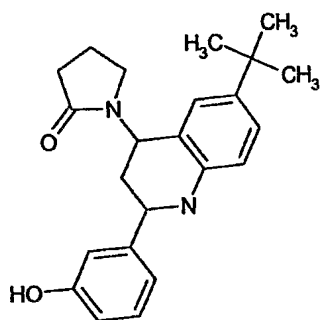
I67



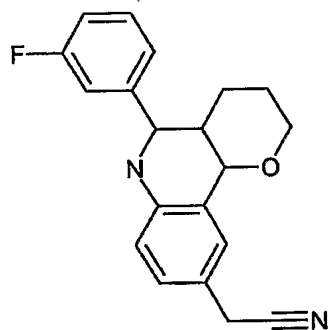
168



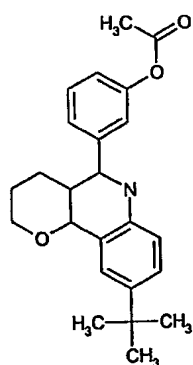
169



170



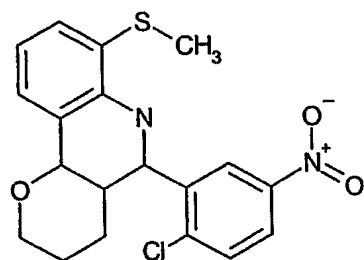
171



- 67 -

172

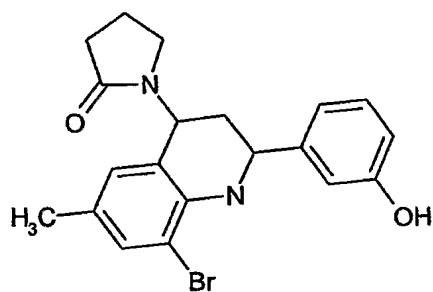
5



173

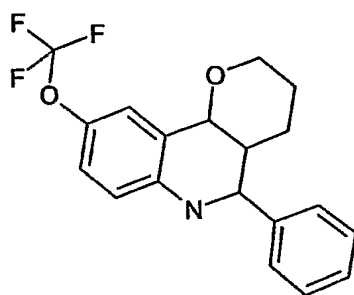
10

15



174

20

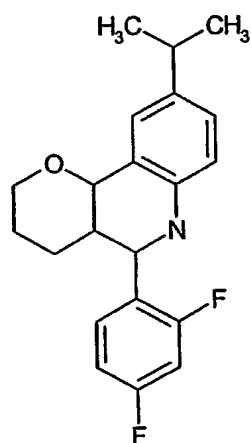


175

25

30

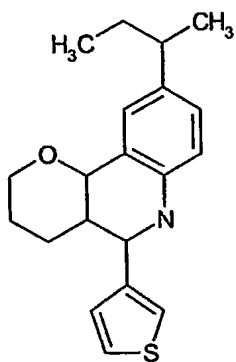
35





5

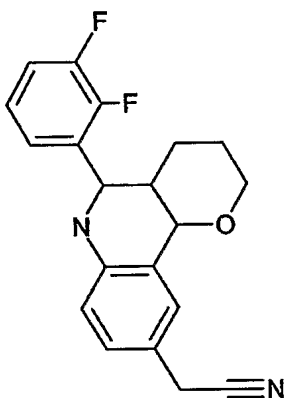
176



10

15

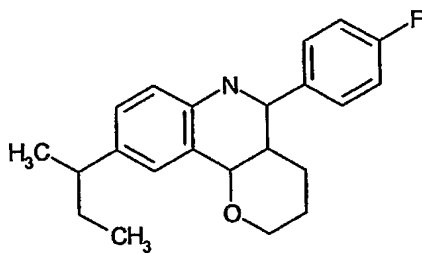
177



20

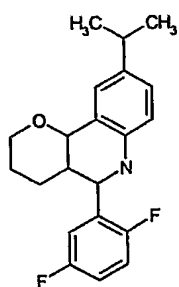
25

178



30

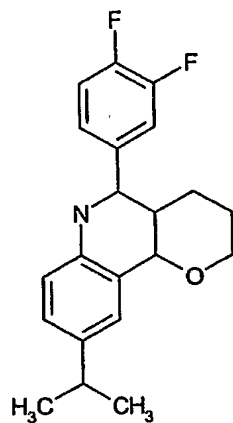
179



35

180

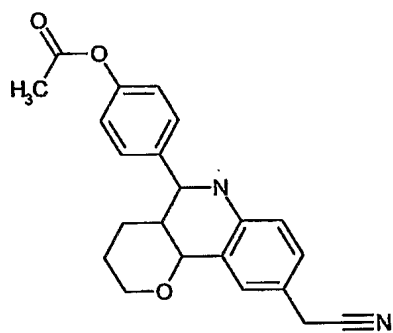
5



10

181

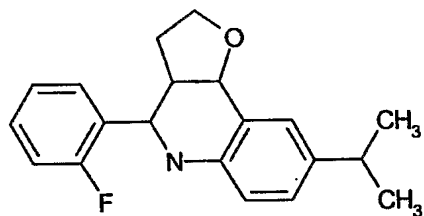
15



20

182

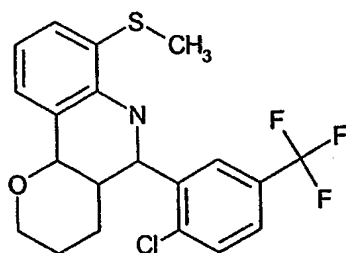
25



30

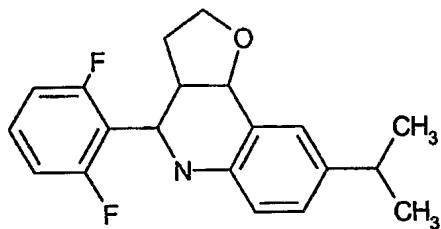
183

35

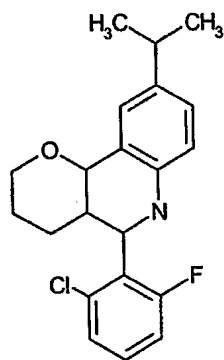


- 70 -

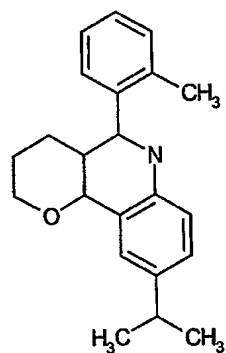
184



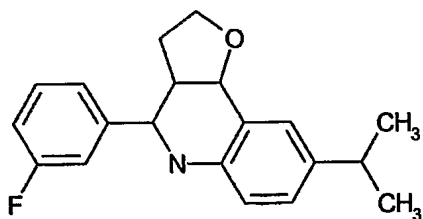
185



186



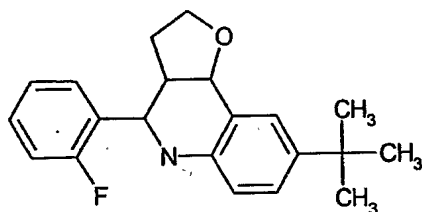
187



- 71 -

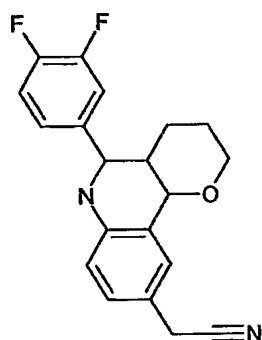
5

188



10

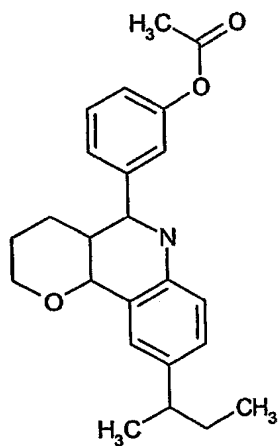
189



15

20

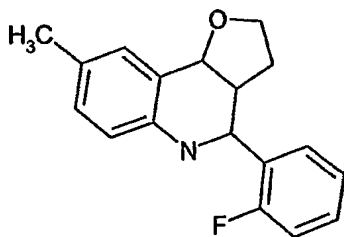
190



25

30

191

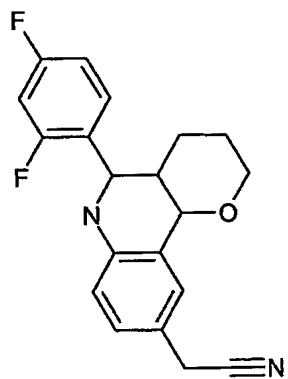


35

- 72 -

192

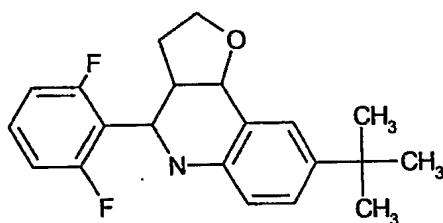
5



10

193

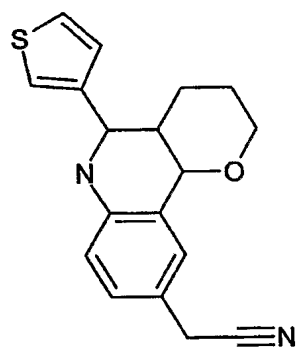
15



20

194

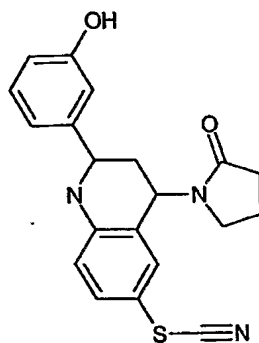
25



30

195

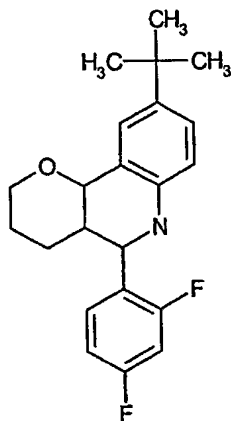
35



196

5

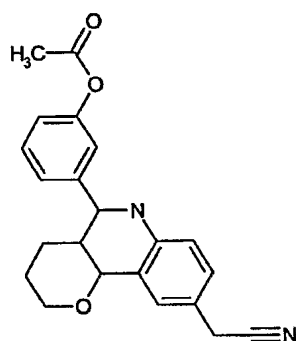
10



197

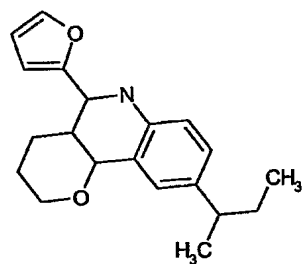
15

20



198

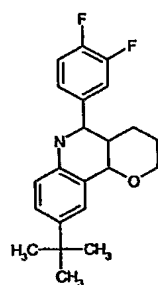
25



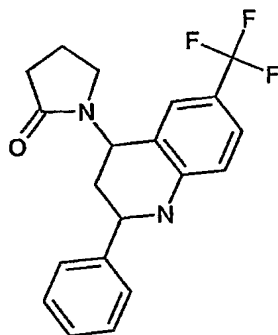
199

30

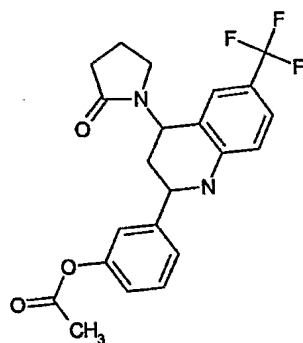
35



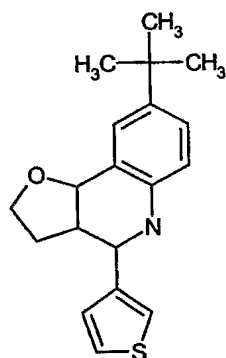
I100



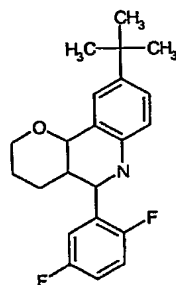
I101



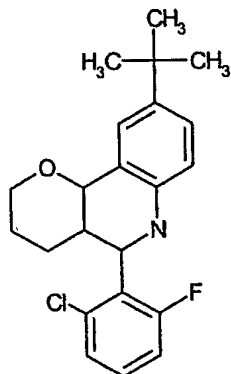
I102



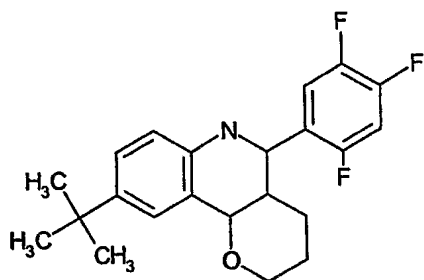
I103



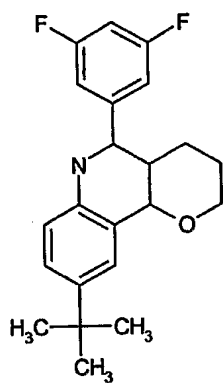
I104



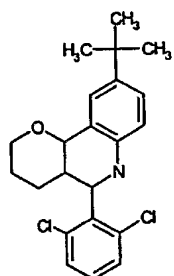
I105



I106



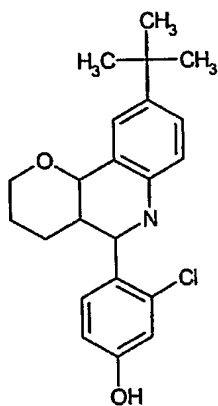
I107



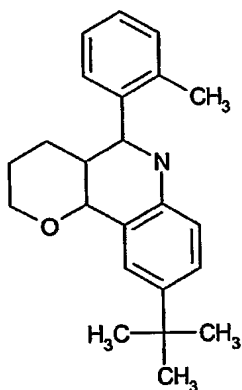


- 76 -

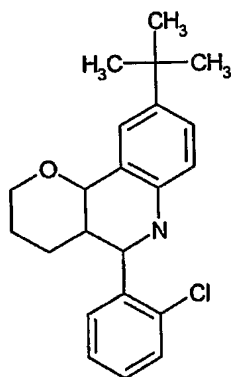
1108



1109



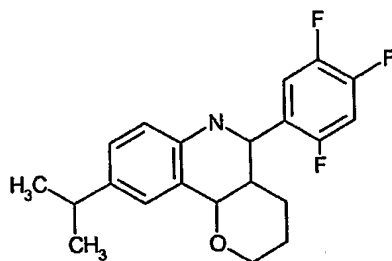
1110



- 77 -

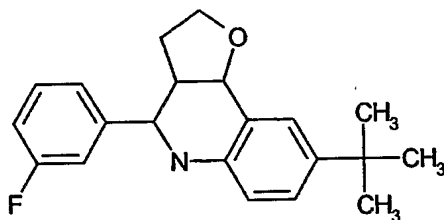
5

I111



10

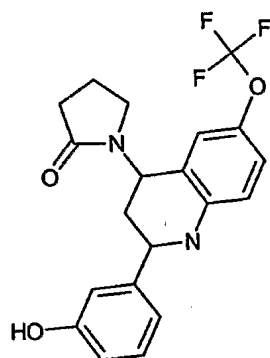
I112



15

20

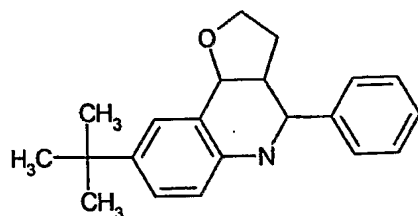
I113



25

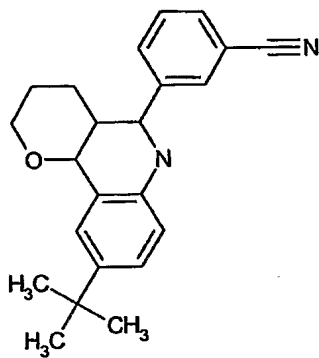
30

I114

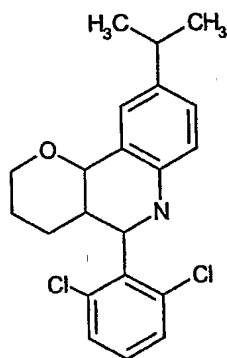


35

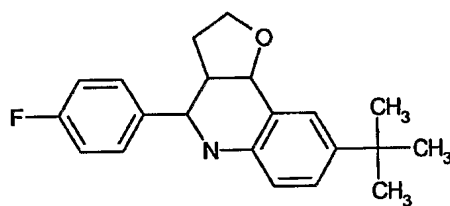
I115



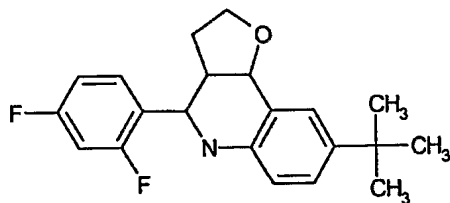
I116



I117

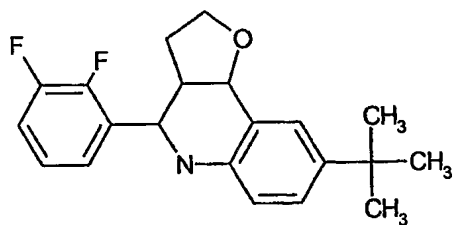


I118

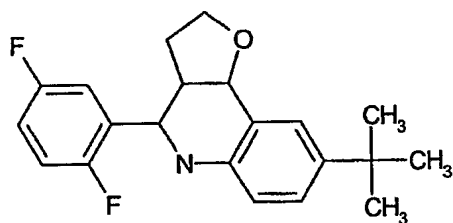


- 79 -

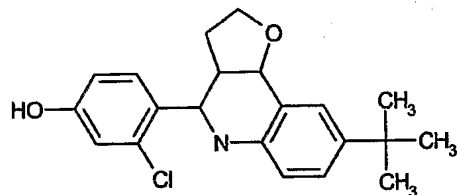
1119



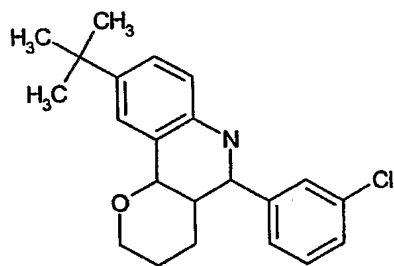
1120



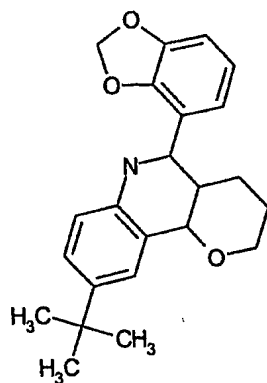
1121



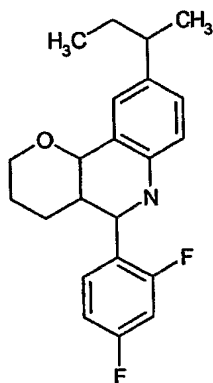
1122



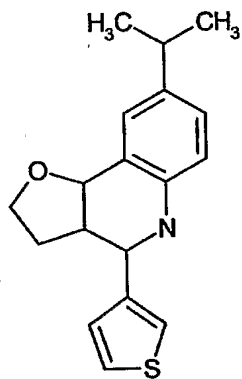
I123



I124



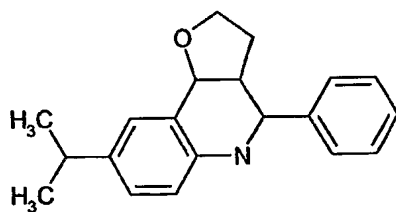
I125



- 81 -

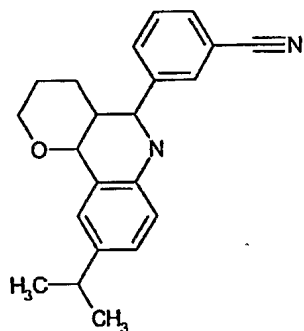
5

I126



10

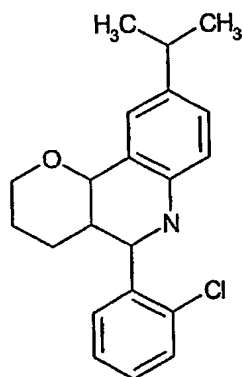
I127



15

20

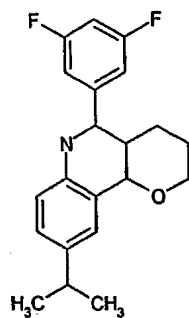
I128



25

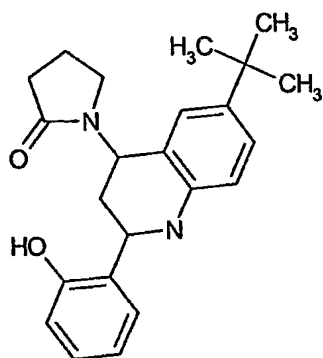
30

I129

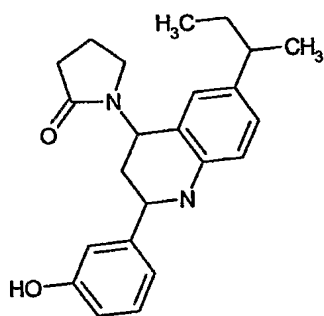


35

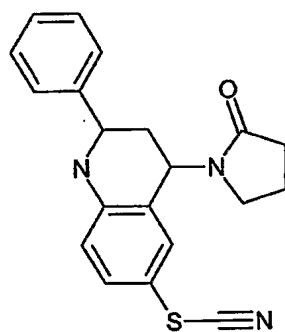
I130



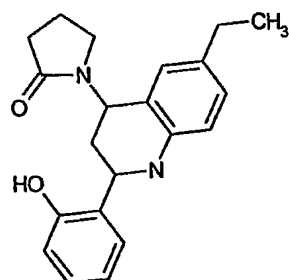
I131



I132



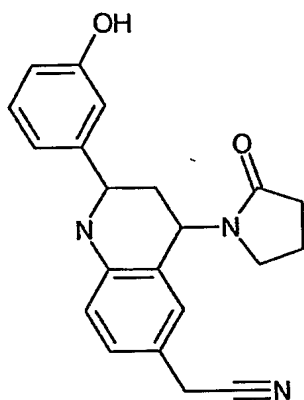
I133



- 83 -

I134

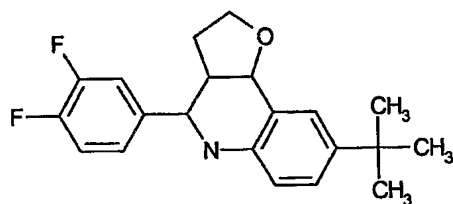
5



10

I135

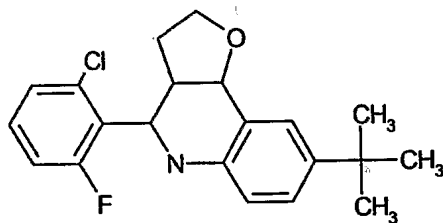
15



20

I136

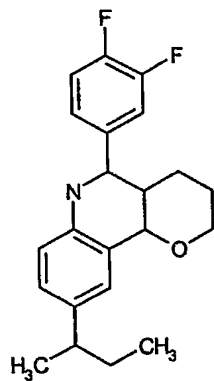
25



30

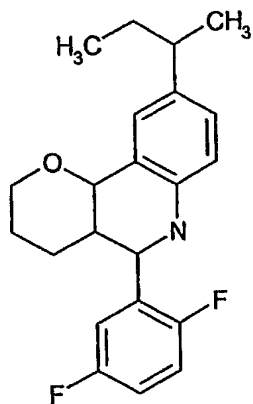
I137

35

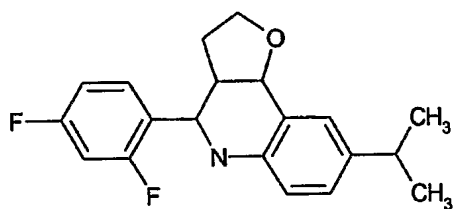




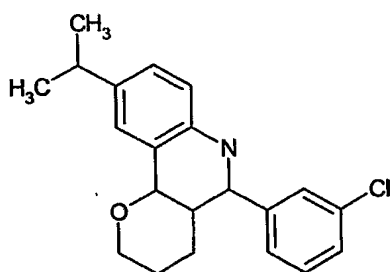
I138



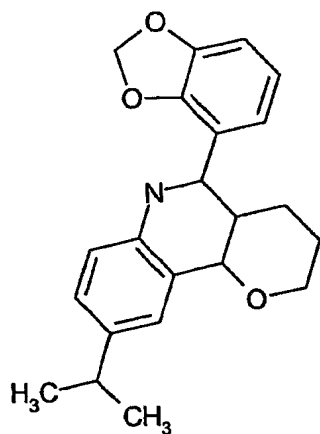
I139



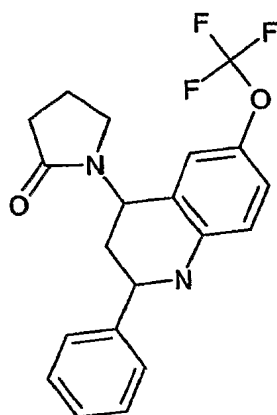
I140



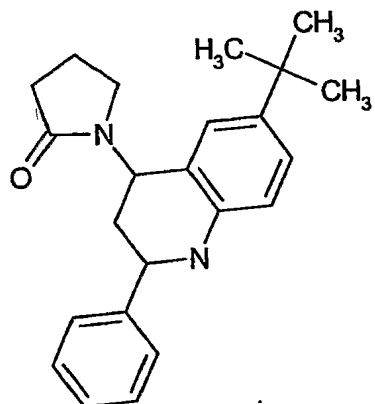
I141



I142

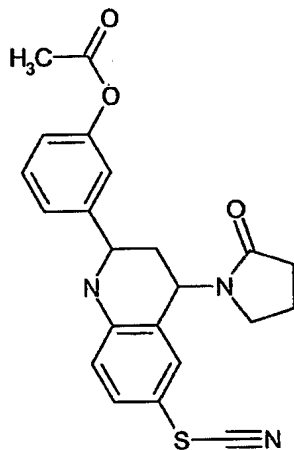


I143

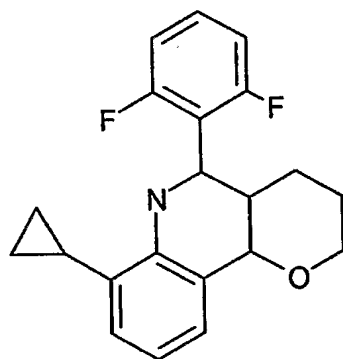


- 86 -

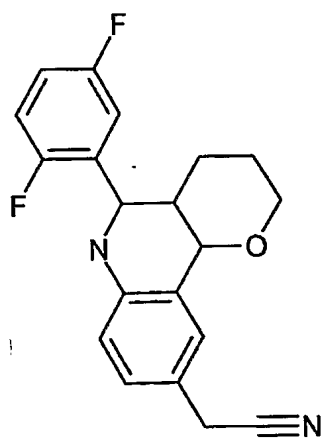
I144



I145

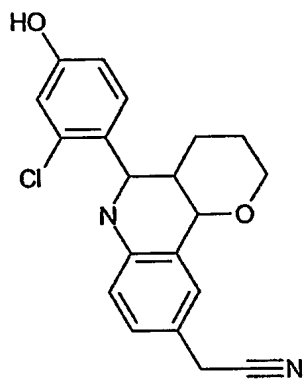


I146



I147

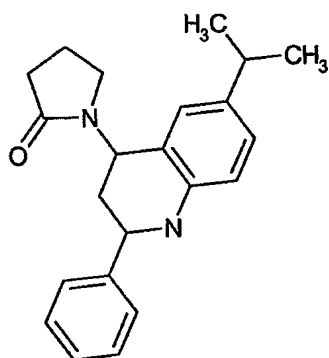
5



10

I148

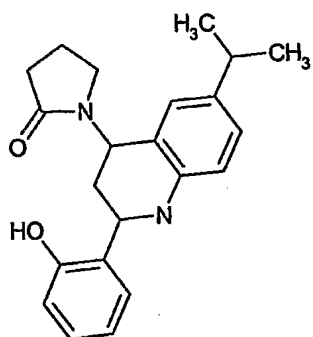
15



20

I149

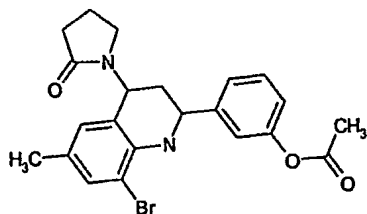
25



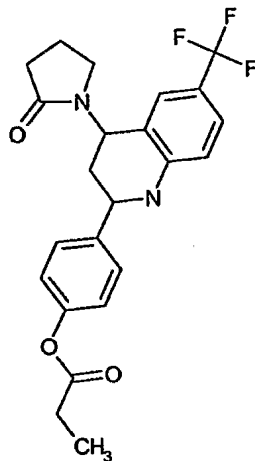
30

I150

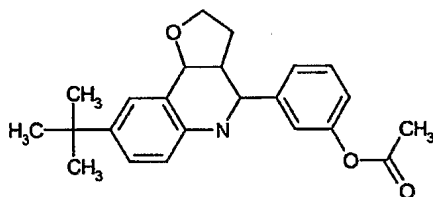
35



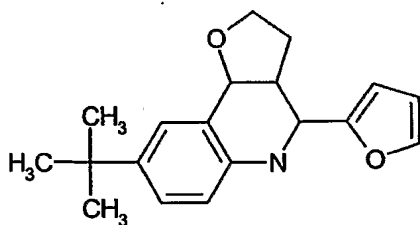
I151



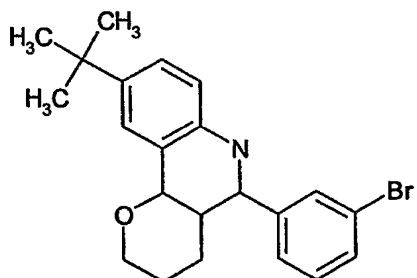
I152



I153

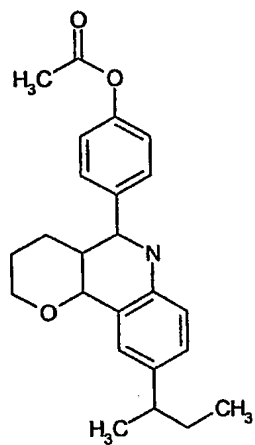


I154



5

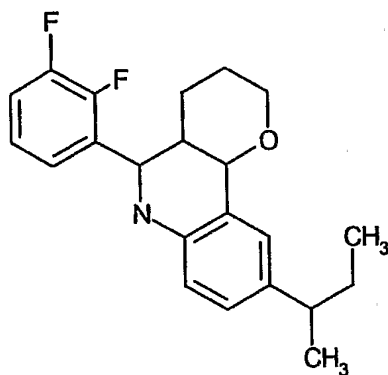
I155



10

15

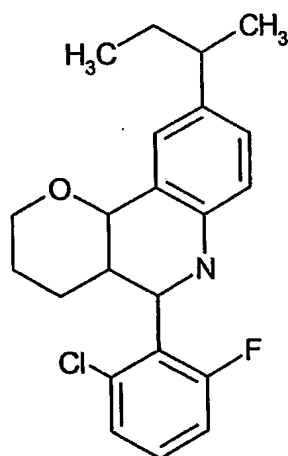
I156



20

25

I157

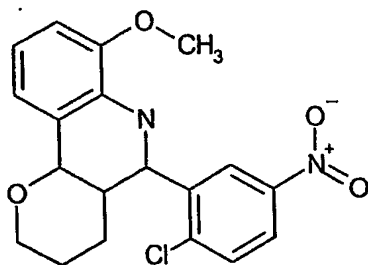


30

35

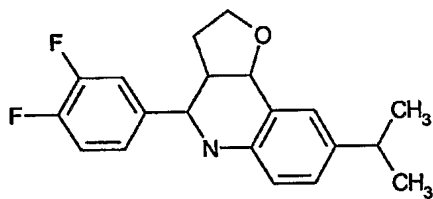
5

I158



10

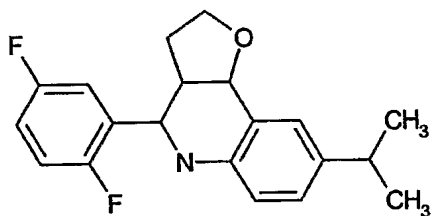
I159



15

20

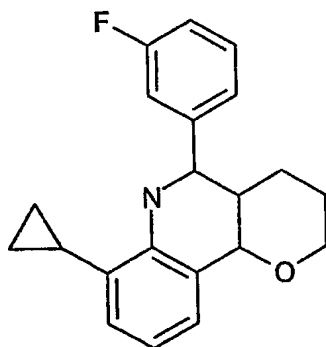
I160



25

30

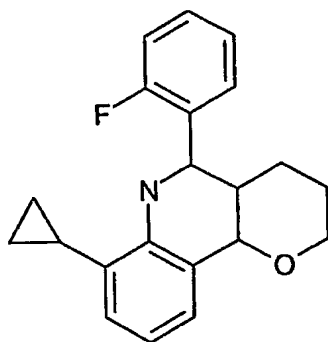
I161



35

5

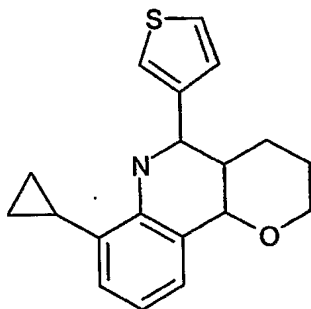
I162



10

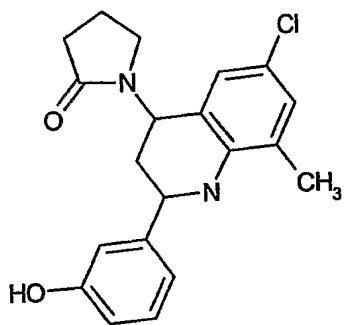
15

I163



20

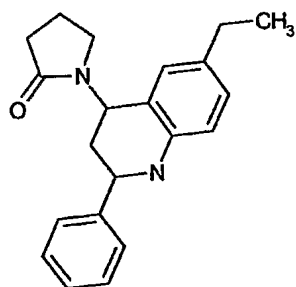
I164



25

30

I165

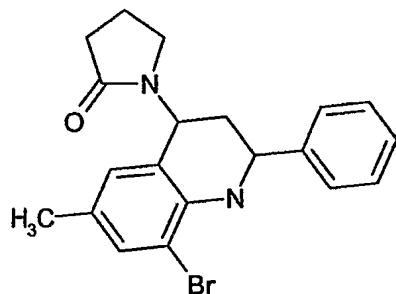


35



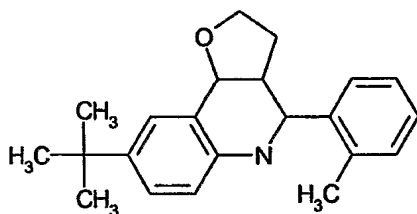
I166

5



I167

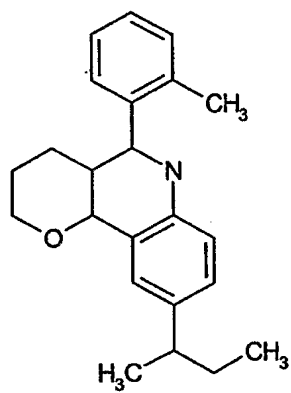
15



I168

20

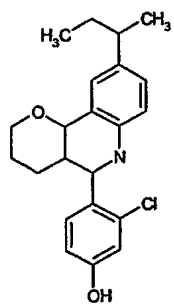
25



I169

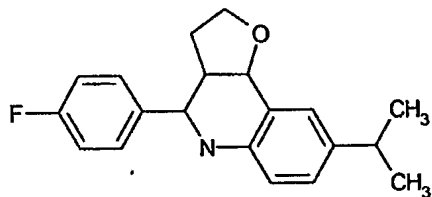
30

35

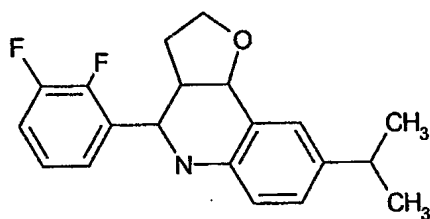


- 93 -

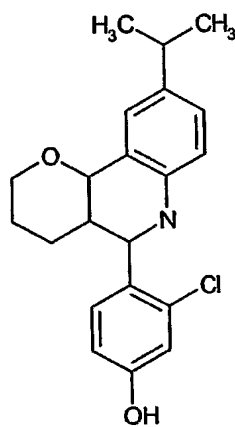
1170



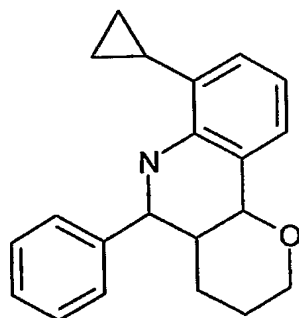
1171



1172



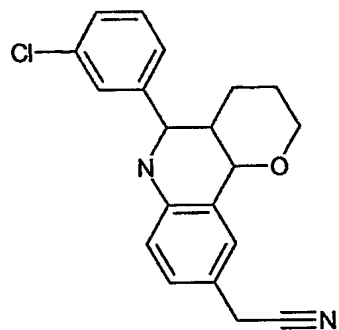
1173



- 94 -

5

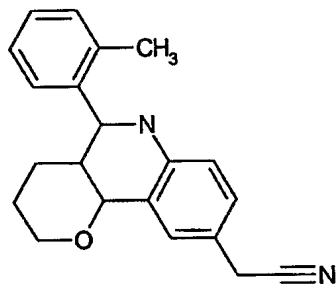
I174



10

15

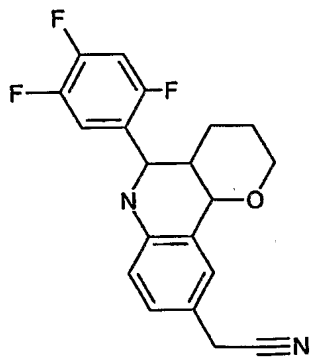
I175



20

25

I176

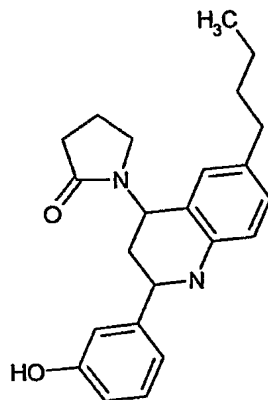


30

35

5

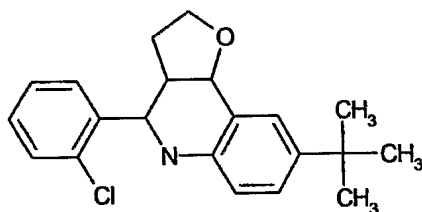
I177



10

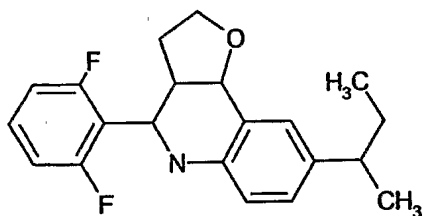
15

I178



20

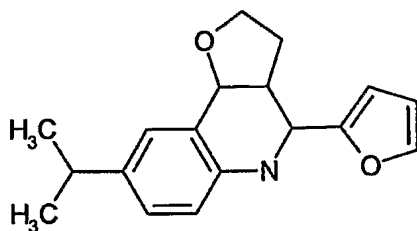
I179



25

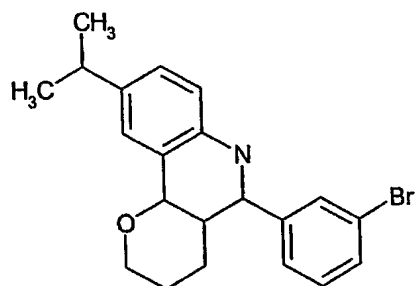
30

I180

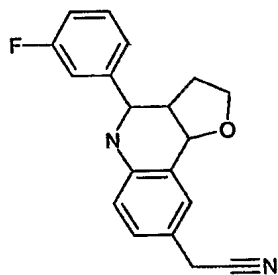


35

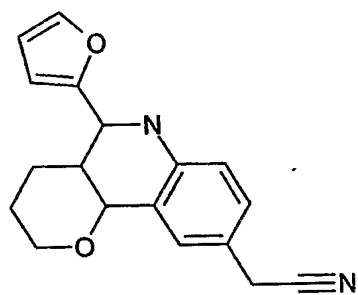
I181



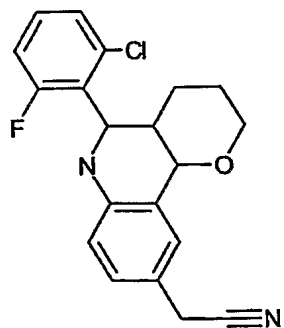
I182



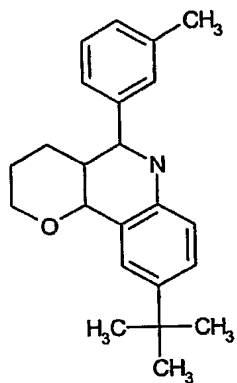
I183



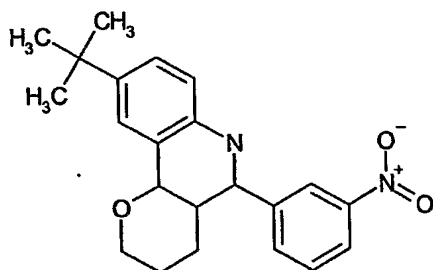
I184



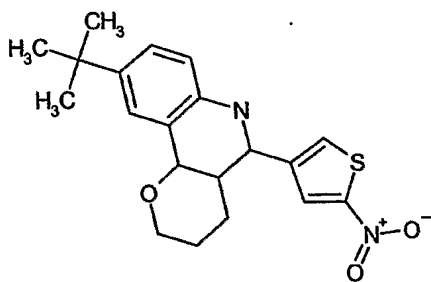
1185



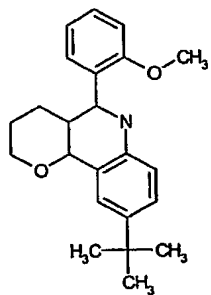
1186



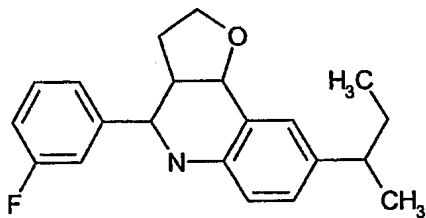
1187



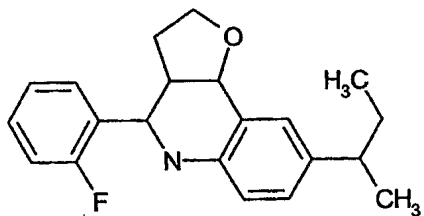
1188



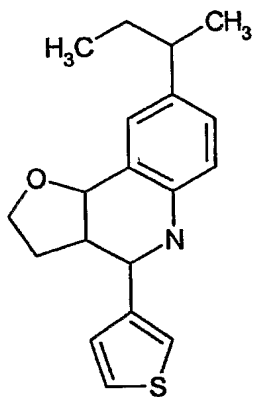
I189



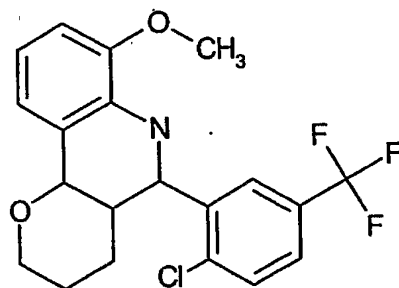
I190



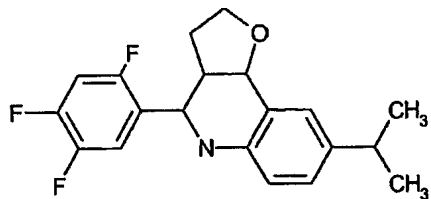
I191



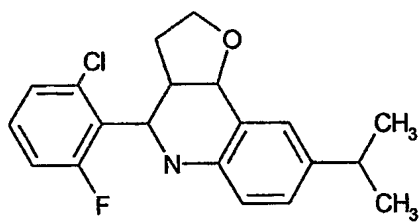
I192



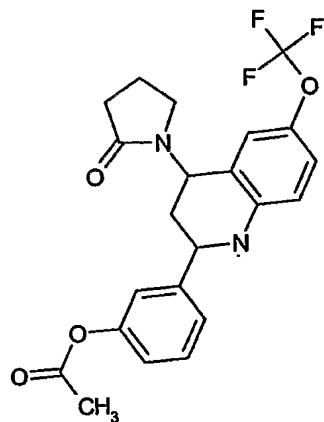
I193



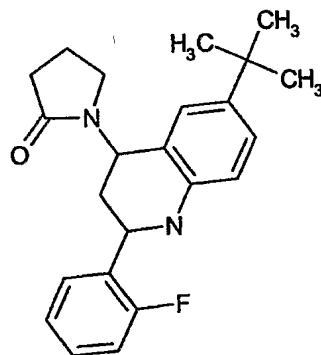
I194



I195



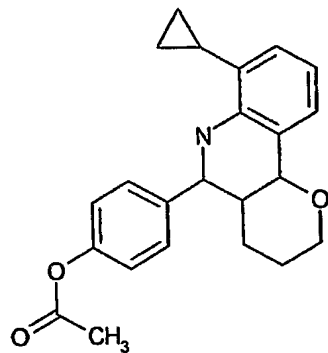
I196



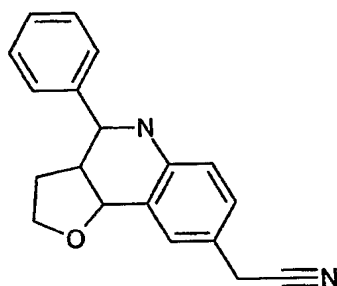


- 100 -

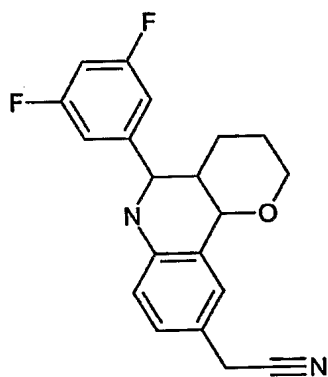
I197



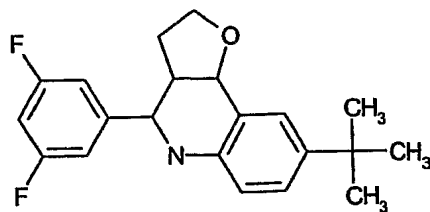
I198



I199

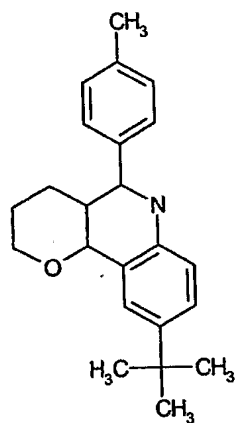


I200

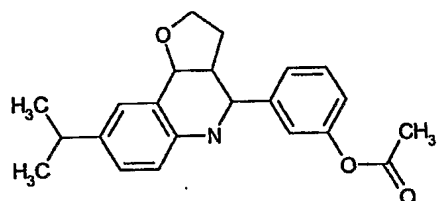


- 101 -

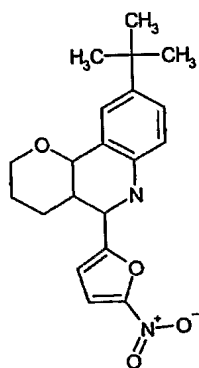
I201



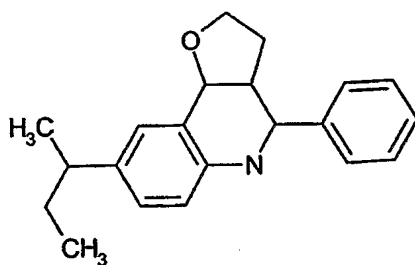
I202



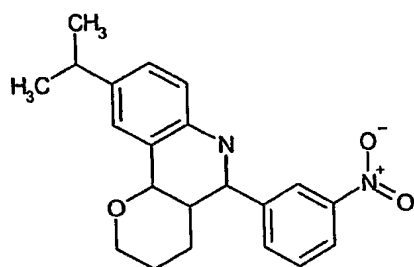
I203



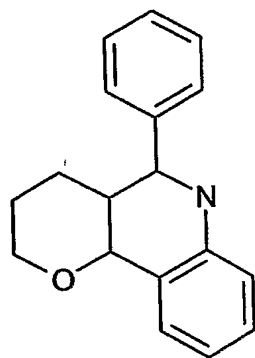
I204



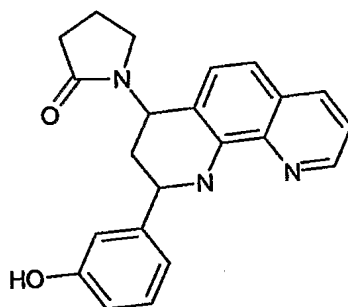
1205



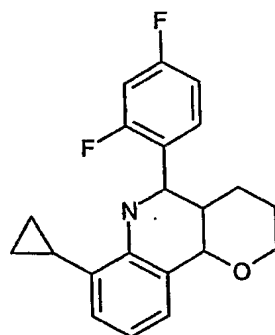
1206



1207

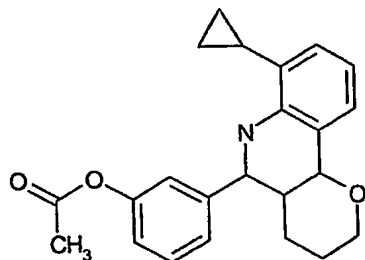


1208

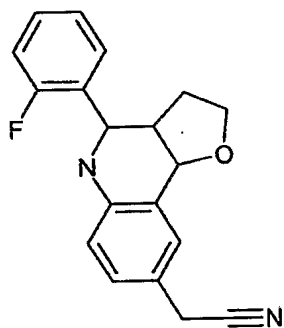


- 103 -

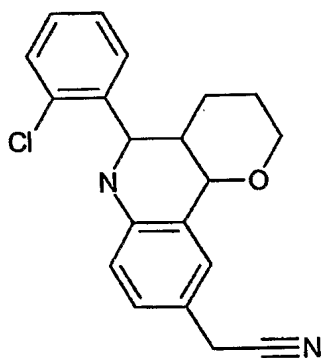
I209



I210

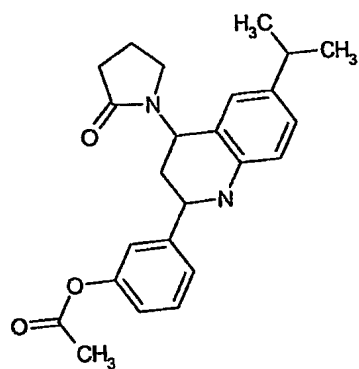


I211

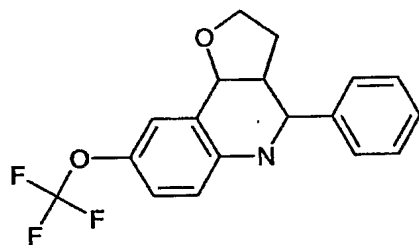


- 104 -

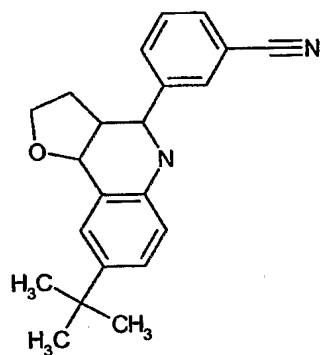
I212



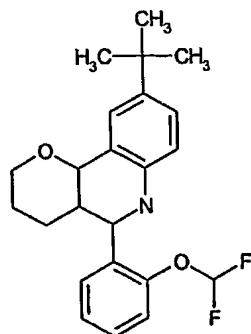
I213



I214

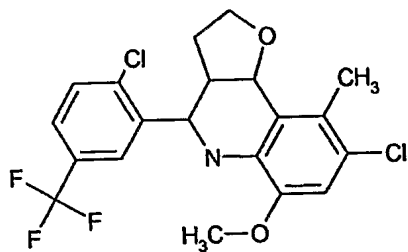


I215

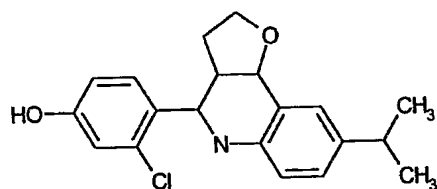


- 105 -

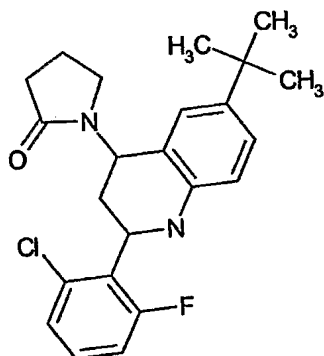
I216



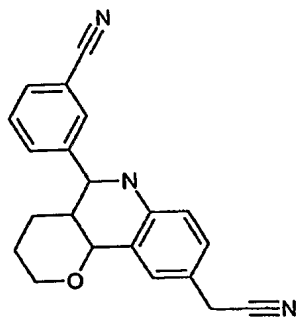
I217



I218

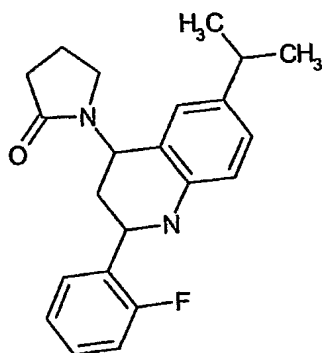


I219

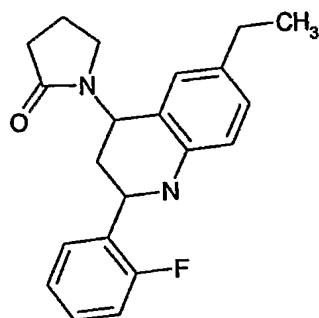


- 106 -

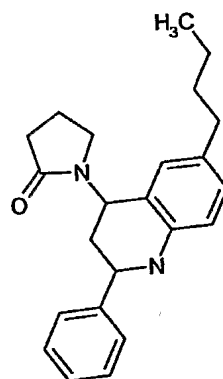
I220



I221



I222



### Assay

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z. B. über die Eg5-ATPase Aktivität, die über eine enzymatische  
5      Regeneration des Produkts ADP zur ATP mittels Pyruvatkinase (PK) und  
anschließender Kopplung an eine NADH-abhängige Laktat-Dehydrogenase  
(LDH) Reaktion gemessen wird, erfolgen. Durch die Kopplung an die  
NADH-abhängige LDH kann die Reaktion über die Änderung der Extinktion  
10     bei 340 nm verfolgt werden. Die Regeneration des ATP gewährleistet  
gleichzeitig, dass die Substratkonzentration konstant bleibt. Die  
Extinktionsänderung pro Zeiteinheit werden graphisch analysiert und eine  
lineare Regression im visuell linearen Bereich der Reaktion durchgeführt.

15

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

20

#### **Beispiel A: Injektionsgläser**

25

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatrium-  
hydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salz-  
säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter  
sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektions-  
glas enthält 5 mg Wirkstoff.

30

#### **Beispiel B: Suppositorien**

35

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit  
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt  
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.



### Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

### Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

### Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

### Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

### Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

### Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

5

10

15

20

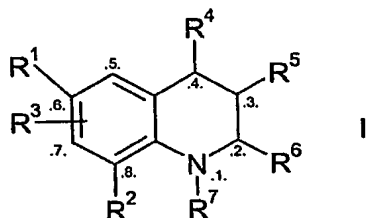
25

30

35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

$R^1, R^2$  unabhängig voneinander H, A, Aryl, Heteroaryl, Hal, Cycloalkyl,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SCN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OA}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-CO}_2\text{R}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-CN}$ ,  $-(\text{CY}_2)_n\text{-NR}_2$ ,  $(\text{CY}_2)_n\text{-OA}$ ,  $(\text{CY}_2)_n\text{-OCONR}_2$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $(\text{CY}_2)_n\text{-CONR}_2$

Y H, A, Hal

A Alkyl oder Cycloalkyl

Hal F, Cl, Br oder I

R H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$  oder  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR-(CH}_2)_2$ ,

$R^4, R^5$  unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch OR,  $\text{NO}_2$ , Hal,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , CN,  $\text{NR}_2$  oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituiertes N-Pyrrolidon,  $-\text{X-(CH}_2)_2\text{OR}$ ,  $-\text{X-(CH}_2)_2\text{NR}_2$  oder zusammen  $-\text{X(CR}_2)_2-$ ,  $-\text{X-(CR}_2)_3-$ ,  $-\text{X-(CHCH}_2\text{OR)(CH}_2)_2-$ ,  $-\text{X-(CHCH}_2\text{NR}_2)(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{X(CH}_2)_2\text{NR}_2$ ,  $-(\text{CR}_2)_3-$ ,  $-(\text{CR}_2)_4-$ ,  $-\text{CR=CR-CR=CR-}$

- X O, S oder NR
- 5  $R^6$  unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Aryl oder Heteroaryl, das durch Hal,  $NO_2$ , CN, A, OR, OCOR,  $NR_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$  substituiert sein kann, Hal,  $NO_2$ , CN, OR, A,  $-(CY_2)_n-OR$ ,  $-OCOR$ ,  $-(CY_2)_n-CO_2R$ ,  $-(CY_2)_n-CN$  oder  $-(CY_2)_n-NR_2$  substituiertes Aryl oder
- 10 Heteroaryl,
- $R^7$   $(C=O)-R$ ,  $(C=O)-NR_2$ ,  $(C=O)-OR$ , H oder A
- 15 und
- n 0, 1, 2, 3 oder 4
- 20 bedeuten,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 25
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
- 30  $R^1$  A,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , SA, SCN,  $CH_2CN$ ,  $-OCOA$ , Hal,  $SCF_3$ , t-Butyl,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , Isopropyl, Ethyl oder Methyl bedeutet.
- 35 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin  $R^2$  bevorzugt Hal, A oder OA

bedeutet.

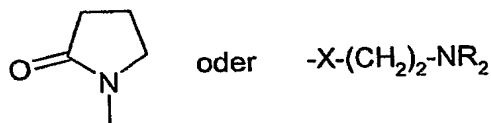
4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin  
 $R^3$  vorzugsweise H oder A,

5

bedeutet.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin  
 $R^4$  bevorzugt eine der folgenden Gruppen bedeutet, sofern  
 $R^5$  H bedeutet:

10



15

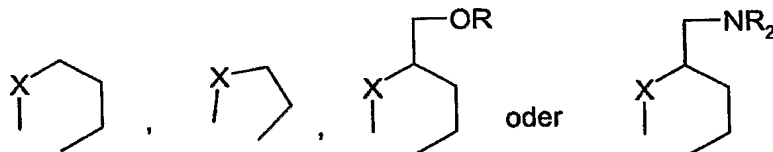
X und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin  
 $R^5$  H bedeutet.

20

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin  
 $R^5$  vorzugsweise H bedeutet oder zusammen mit  $R^4$  eine  
 der folgenden Bedeutungen annimmt:

25



30

worin

X und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

35

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

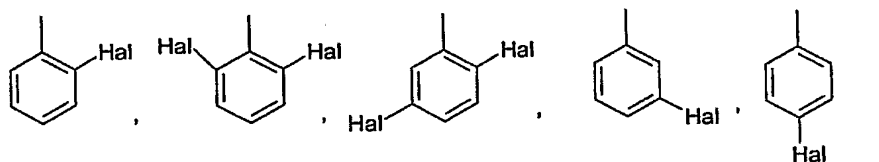
$R^6$  unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCOCH<sub>3</sub> oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl

5

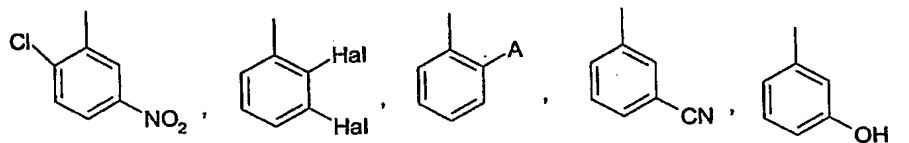
bedeutet.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin  $R^6$  eine der folgenden Gruppen bedeutet:

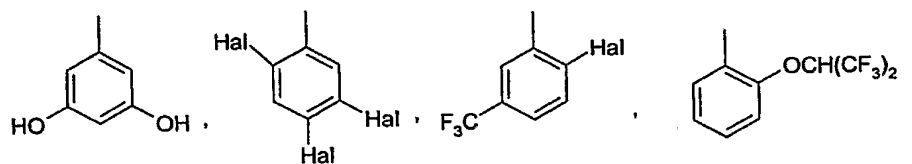
10



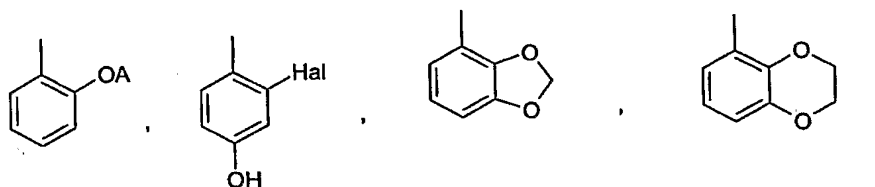
15



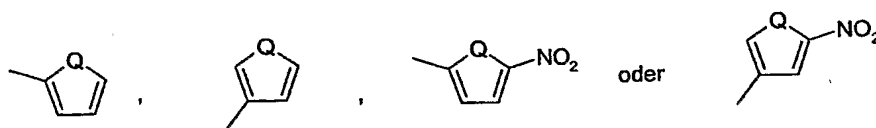
20



25



30



worin

35

Q O oder S

und A die oben angegebene Bedeutung aufweist, bevorzugt aber Methyl

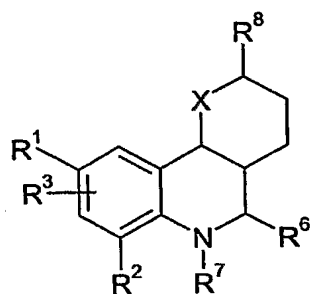
bedeutet.

5

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin  
10  $R^7$  H oder A bedeutet.

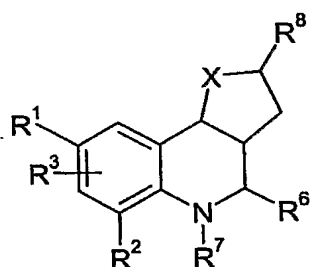
11. Verbindungen der Teilformeln IA bis ID:

15



IA

20

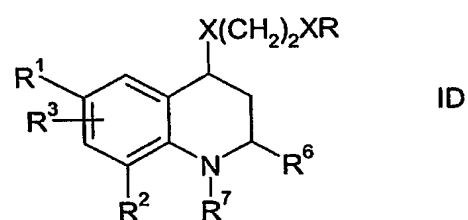
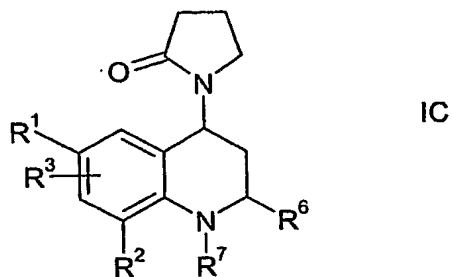


IB

25

30

35



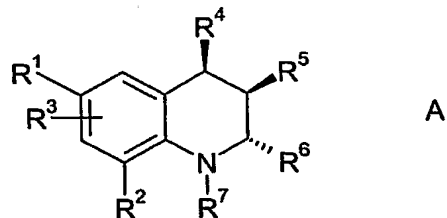
15 worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen

und

20 R<sup>8</sup> H, CH<sub>2</sub>OR oder CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>

bedeutet.

25 12. Verbindungen der Teilformel A:



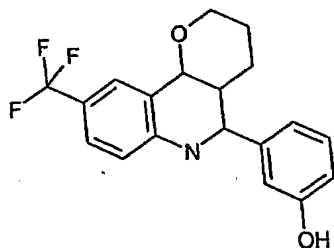
35 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

13. Verbindungen der Teilformeln I1 bis I45:



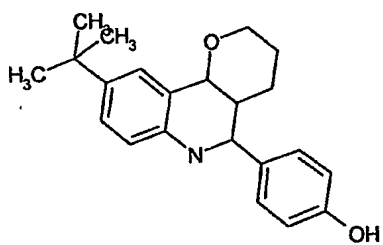
- 116 -

11



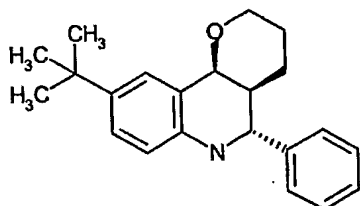
5

12



10

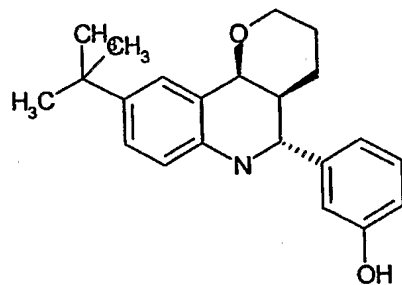
13



Chiral

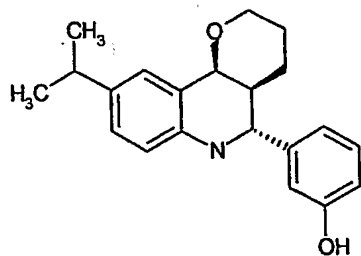
20

14



25

15



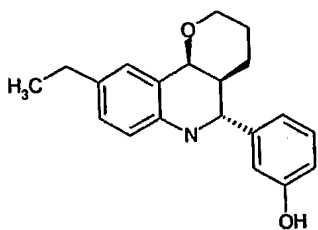
30

35

- 117 -

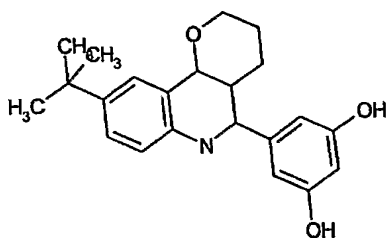
5

16



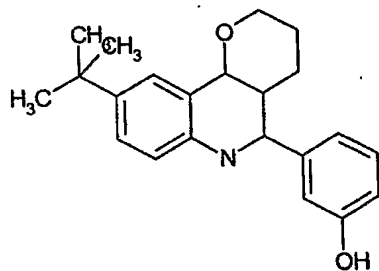
10

17



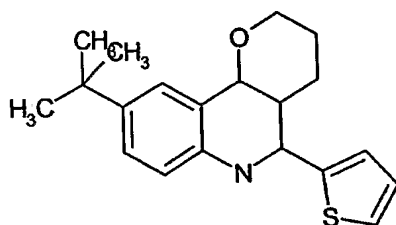
15

18



25

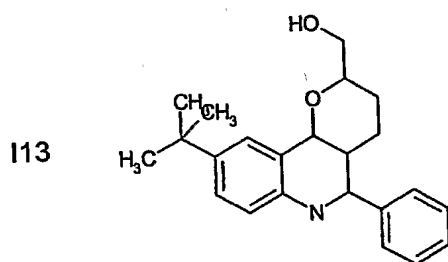
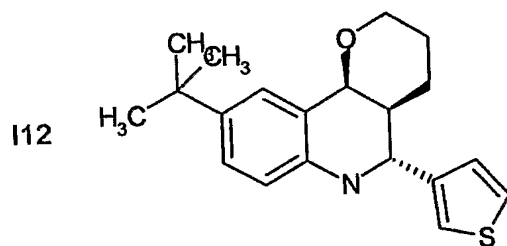
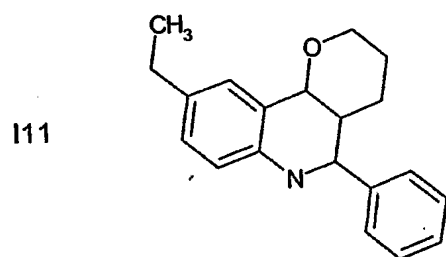
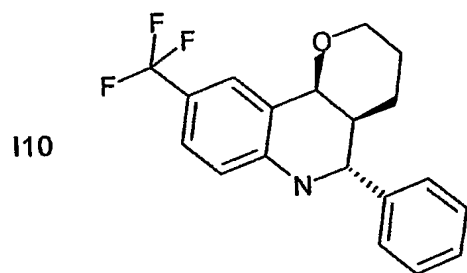
19



30

35

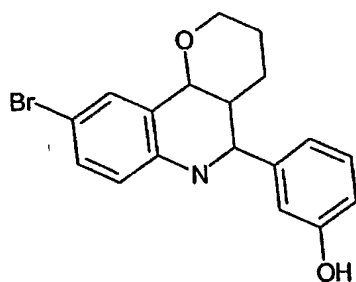
- 118 -



- 119 -

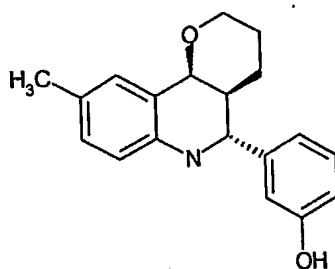
5

I14



10

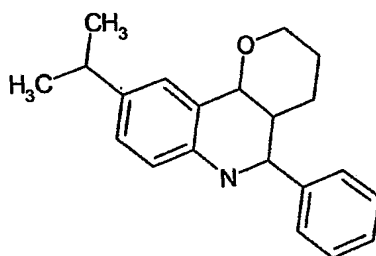
I15



15

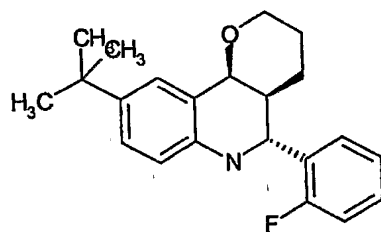
20

I16



25

I17

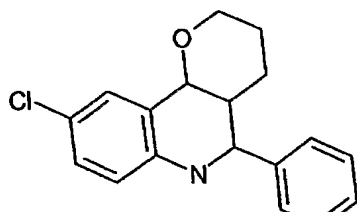


30

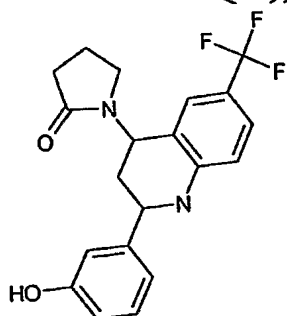
35

- 120 -

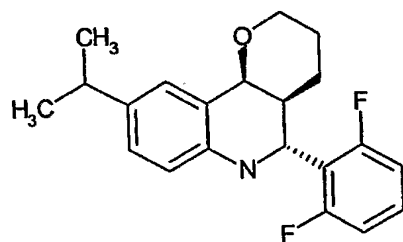
118



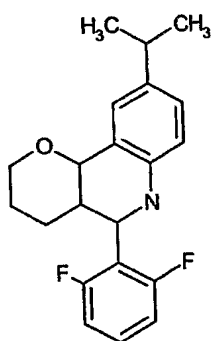
119



120

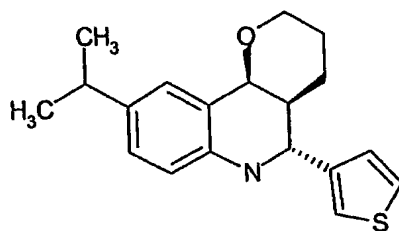


121

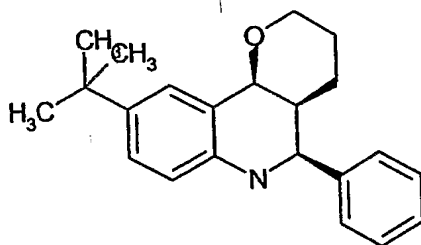


- 121 -

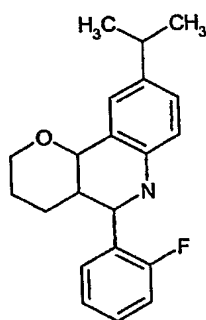
122



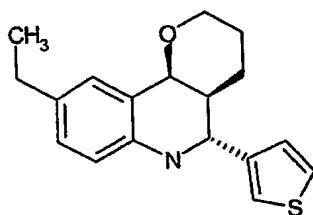
123



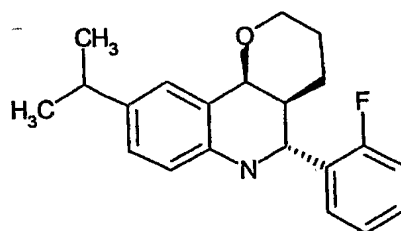
124



125

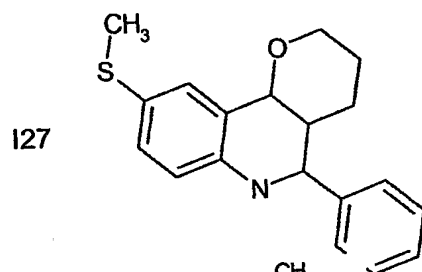


126

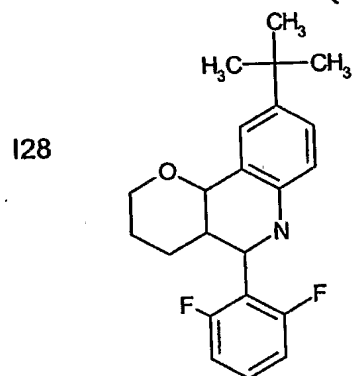


- 122 -

5

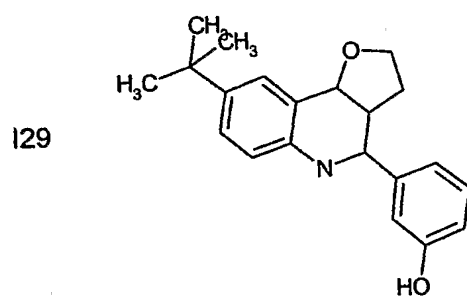


10



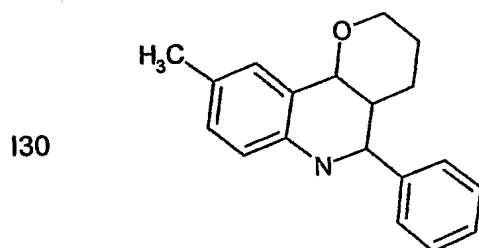
15

20



25

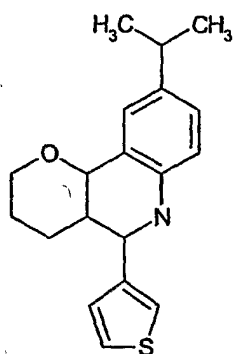
30



35

5

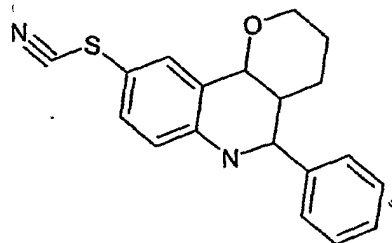
I31



10

15

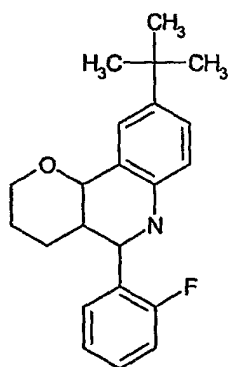
I32



20

25

I33



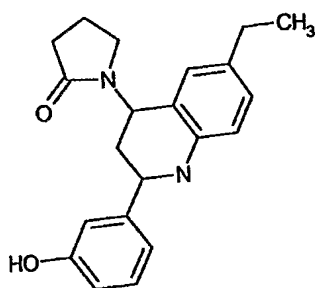
30

35

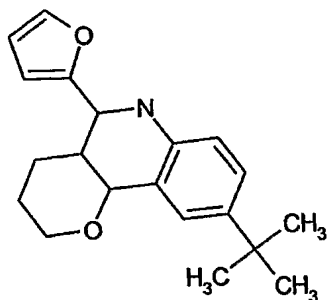


- 124 -

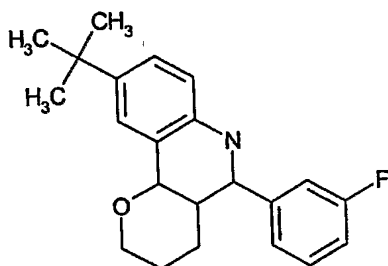
134



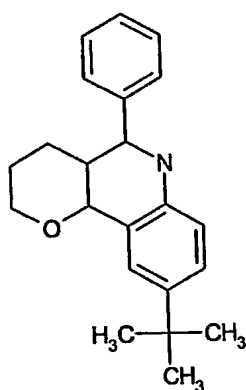
135



136

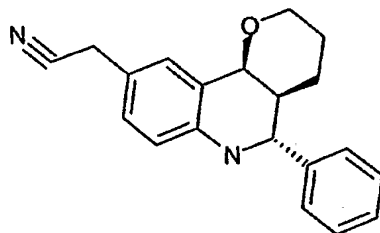


137

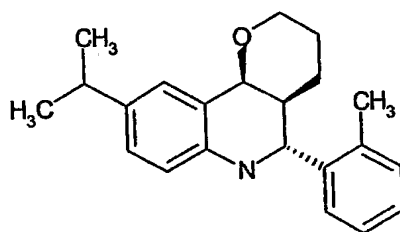


- 125 -

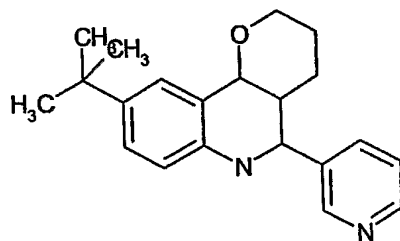
138



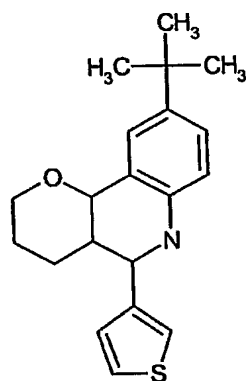
139



140

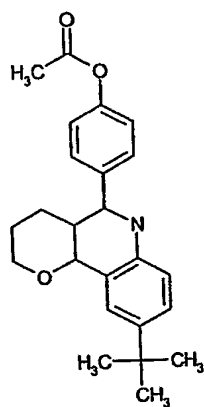


141



5

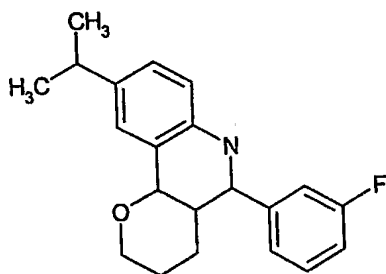
I42



10

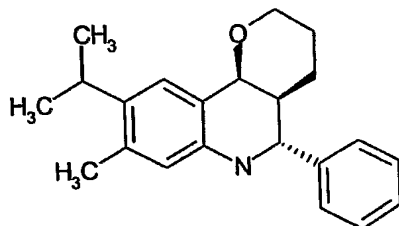
15

I43



20

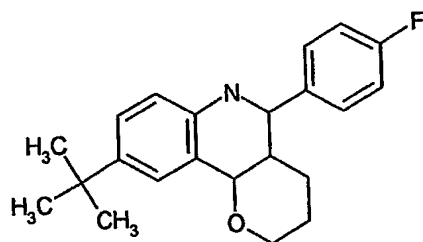
I44



25

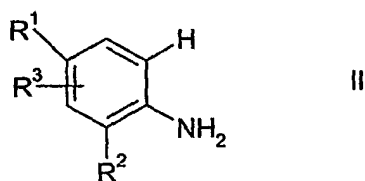
30

I45



35

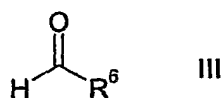
14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 5 eine Verbindung der Formel II



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit einer Verbindung der Formel III



worin

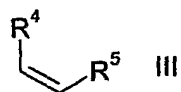
$R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

25

und

mit einer Verbindung der Formel III, dessen Doppelbindungsisomer (E-Isomer) oder deren Mischungen

30



worin  $R^4$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

5

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

10

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart einer Säure stattfindet.

15

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von (Trifluoressigsäure, Hexafluorisopropanol, Bismut (III) chlorid, Ytterbium(III)triflat, Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat stattfindet.

20

17. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 bis 13 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

25

18. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteins Eg5 eine Rolle spielt.

30

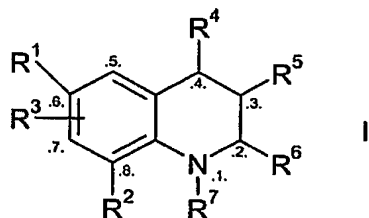
35

19. Verwendung von Verbindung nach Anspruch 1 bis 13, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.

- 5 20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Krebskrankheiten mit einem Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge erhergehen.
- 10 21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.
- 15 22. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
- 20 23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.
- 25 24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in
- 30 Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-
- 35 Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

## Zusammenfassung

### Verbindungen der Formel I



worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.